

AMPLITUDENKARTIERUNGEN VON AKUSTISCH EVOZIERTEN
POTENTIALEN AN WACHEN KANINCHEN NACH
IMPULSSCHALLBELASTUNG

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Grit Schellbach

geboren am 20.11.1969 in Altenburg

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Abkürzungsverzeichnis	3
2. Einleitung und Zielstellung	4
3. Material und Methode	15
3. 1. Elektrodenimplantation	15
3. 2. Ableitung akustisch evozierter Potentiale vor Impulsschallbelastung	19
3. 3. Datenerfassung	21
3. 4. Datenanalyse	23
3. 5. Impulsschallbelastung	25
3. 6. Histologie	27
4. Ergebnisse und Auswertung	29
4. 1. Ergebnisse der Versuche vor Impulsschallbelastung	29
4. 1. 1. Amplitudenkartierung aus dem Auditiven Cortex vor Impulsschallbelastung	29
4. 1. 2. Amplitudenkartierung aus dem Hippokampus vor Impulsschallbelastung	31
4. 2. Ergebnisse der Versuche nach Impulsschallbelastung	33
4. 2. 1. Amplitudenkartierung aus dem Auditiven Cortex nach Impulsschallbelastung	33
4. 2. 2. Amplitudenkartierung aus dem Hippokampus nach Impulsschallbelastung	42
4. 3. Darstellung der Veränderung der P1/N1-Amplitude	53
4. 4. Darstellung der Intensitätskennlinien	55
5. Diskussion	56
6. Zusammenfassung	70
7. Literaturverzeichnis	74

1. Abkürzungsverzeichnis

AD-Wandler:	analog-digital-Wandler
AEP:	akustisch evoziertes Potential
AP:	anterior-posterior
CI:	colliculus inferior
EEG:	Elektroencephalogramm
EP:	evoziertes Potential
KM:	Körpermasse
MAP:	aus dem Englischen -Karte, In der vorliegenden Arbeit: Darstellung von Amplitudenwerten evozierter Potentiale zu einem bestimmten Zeitpunkt in Zuordnung zum Ableitort
PC:	Personal Computer
PTS:	permanent threshold shift
SPL:	sound pressure level
TTS:	temporary threshold shift

2. Einleitung und Zielstellung

In der BRD leiden ungefähr 12 Mio. Menschen an einer Schwerhörigkeit. Nur rund 2 bis 3 Mio. der Betroffenen kann die Medizin heute helfen (KEMPF, 1990). Dabei ist hinreichend bekannt, daß durch eine zunehmende Schwerhörigkeit Folgen für Beruf und Kommunikation entstehen können.

Eine psychologische Studie des Familienlebens Gehörgeschädigter zeigt, daß Hörverlust oft auch Grund für Mißverständnisse und Ärger in der Familie ist und sogar negative Auswirkungen auf intime Beziehungen haben kann (HALLBERG, 1996).

Die Lärmwirkungsforschung etablierte sich schon in den dreißiger Jahren als eine wichtige Forschung (HELLBRÜCK, 1993). Der Lärm am Arbeitsplatz und der durch zunehmende Verkehrsdichte anwachsende Lärm in den Großstädten gaben entscheidende Impulse dazu. Vielfach ist eine Lärmschwehrhörigkeit durch eine berufliche Lärmexposition verursacht, weshalb sie auch als Berufskrankheit Nr. 2301 in die Berufskrankheitenliste aufgenommen wurde. Mit über 10 000 Anzeigen pro Jahr liegt die Häufigkeit dieser Krankheit derzeit hinter den berufsbedingten Hautkrankheiten an zweiter Stelle (PLINKERT et al., 1995).

Neben Lärmbelastung am Arbeitsplatz muß jedoch in zunehmendem Maße auch der Lärm in der Freizeit als Ursache erworbener Hörstörungen in Betracht gezogen werden. So zeigen epidemiologische Hörscreeninguntersuchungen, daß bis zu 30% der Jugendlichen noch vor Eintritt in die Arbeitswelt bereits deutlich bestimmbare Innenohrhörverluste aufweisen (KRUPPA et al., 1995). Bei den Jugendlichen wird diese Entwicklung im wesentlichen den zunehmend lärmbesetzten Freizeit- und Musikhörgewohnheiten wie Discobesuche und Walkman angelastet (BORCHGREVINK, 1993).

Mit geringerer, mit dem Alter jedoch steigender Prävalenz sind Innenohrhörverluste auch schon bei Kindern nachzuweisen (NISKAR et al., 1998). Als Ursache hierfür werden in erster Linie Lärm- und Impulslärmeinwirkungen mit extrem hohem Pegel von Kleinkinder- und Kinderspielzeugen (AXELSSON, JERSSON, 1985), wie beispielsweise von Zündplättchenpistolen (DIEROFF, 1976) aber auch von Feuerwerkskörpern (SMOORENBURG, 1993), verantwortlich gemacht. Bekannt ist ferner, daß Kinder schon im Vorschulalter tragbare Minikassettengeräte („Walkman“) benutzen. Die schädigende Wirkung dieser Geräte entsteht durch die direkte Ankopplung des Ohrhörers und den Verzicht auf die „Verstärkerfunktion“ des äußeren Ohres, somit wird eine um ca. 20 dB

größere Lautstärke als beim normalen Hören benötigt, um einen gleichen Lautheitseffekt zu erzielen.

Die Gefährlichkeit des Lärms kommt nicht nur in der eventuell nachfolgenden Gehörschädigung zum Ausdruck. In der extraauralen Lärmforschung sind Wirkungen auf das kardiovaskuläre und endokrinologische System belegt (HELLBRÜCK, 1993, ISING, 1983, van EIFF, 1983). Weiterhin verweisen HUBER und FÜLLER (1991) auf eine höhere Hypertonieprävalenz bei Lärmbelastung und meinen, daß Impulslärm stärkere hypertensive Effekte bewirkt als ein konstanter Schallpegel. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten TALBOTT et al. (1990). Auch der Einfluß des Lärms auf die Psyche (Unlustgefühl, Ängste, Aggressionen und Depressionen) ist bekannt (JANSEN und KLOSTERKÖTTER, 1980, ISING, 1978).

Impulslärm als schädigendes Agens

Als Ursache für Schädigungen durch Lärmeinflüsse werden zwei Qualitäten des Lärms verantwortlich gemacht, der Dauerlärm und der Impulslärm.

Das Überwiegen einseitiger Hörverluste (SMOORENBURG, 1993, AXELSON, 1987) ist im wesentlichen Ergebnis kurzzeitiger Schalleinwirkungen, insbesondere solcher mit Impulsschallcharakter und einer gerichteten Ausbreitung (KRUPPA et al., 1995).

Die erste Studie über die Berufsertaubung des Kesselschmiedes, welche als reine Impulslärmschädigung anzusehen ist, schrieb HABERMANN im Jahre 1890. DIEROFF berichtet 1961 erstmals über die gehörschädigende Wirkung der Schlagimpulse im Industrielärm (DIEROFF, 1994).

Lärmbelastungen durch Impulslärm sind heute in vielen Gewerbezweigen bekannt. So zum Beispiel in der Metallbe- und -verarbeitung wie Niet- und Hammerarbeiten, Arbeiten in Draht- und Nagelfabriken, Blechbearbeitung, Stahlbearbeitung (BeKV 2. Lfg. VIII. 1978), im Bergbau (DIEROFF, 1976) sowie beim Militär- und Polizeidienst (Pistolen und Gewehrschüsse) (KEMPF, 1990). Impulslärmbelastungen sind auch im Freizeitbereich von Bedeutung (Silvesterraketen, Explosion von Gas- und Sprayflaschen, hobbymäßig betriebener Schießsport).

Die Gefährlichkeit des Impulslärms resultiert daraus, daß bei Impulsschallgeräuschen, anders als bei langanhaltendem Schall größer als 90 dB, schon nach wenigen Minuten bleibende Schäden entstehen.

Impulsschall ist ein Schall, dessen Spitzenschalldruck in kürzester Zeit ($< 0,1$ ms), im Idealfall sofort zu Beginn des Schalles, erreicht ist (Abb. 1).

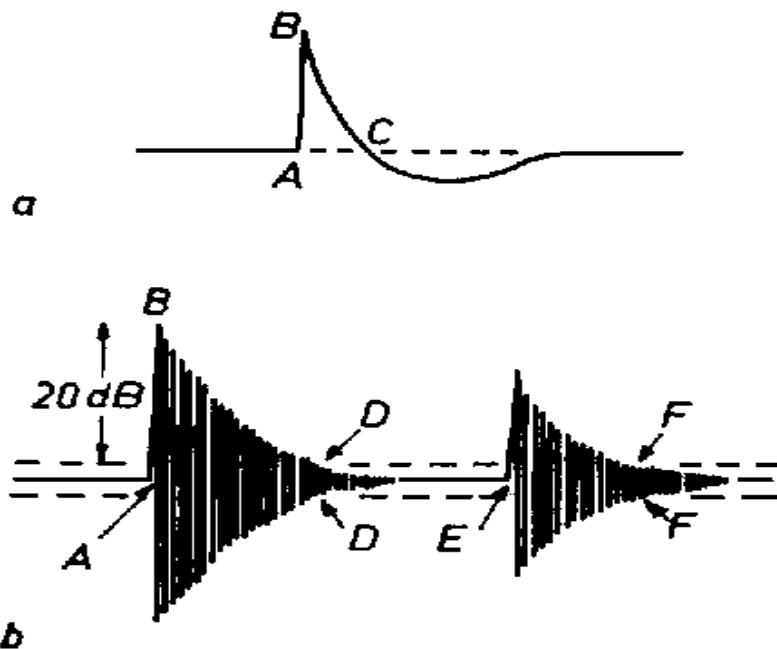


Abb.1:

Idealisierte oszillographische Wellenform von Impulsgeräuschen (a und b).

Spitzenschalldruck = Druckdifferenz von A B.

Anklingzeit = Zeitdifferenz A B,

A-Dauerzeit = Zeitdifferenz A-C,

B-Dauerzeit = Zeitdifferenz A-D (DIEROFF,1978)

Lärminduzierter Hörverlust wurde traditionell als periphere Störung mit der primären Schädigung der sensorischen Zellen, auditorischen Nervenfasern und Stützzellen der Cochlea gesehen (SPOENDLIN, 1976, BOHNE, 1976).

Die peripheren Impulsschallwirkungen auf Haarzellen sind anatomisch und physiologisch bekannt (MEYER et al., 1985). Änderungen des Hörens sind jedoch auch mit grundsätzlichen Änderungen des Musters des neuralen Aktivitätsflusses außerhalb der Cochlea im zentralen auditorischen System verbunden, z. B. Anhebung der neuralen Schwelle, abnorm breiten Tuningkurven und Verlust der 2-Ton-Suppression. Abbildung 2 zeigt ein Blockschaltbild der menschlichen Hörbahn.

Anatomische Veränderungen wurden in einigen Gebieten der zentralen auditorischen Bahn nach akustischem Trauma gesehen (LIDEN et al., 1973, THEOPOLD, 1975, HALL, 1976). HALL berichtet über eine Reduktion der Zahl der Zellen im Nucleus cochlearis von 28% und im ventralen Nucleus von 21%. Die Pyramidenzellen im Nucleus cochlearis dorsalis und die großen schmalen sphärischen Zellen erscheinen pyknotisch, während im Nucleus cochlearis ventralis das Zytoplasma von multipolaren „Octopuszellen“ vakuolisiert (MOREST, 1982).

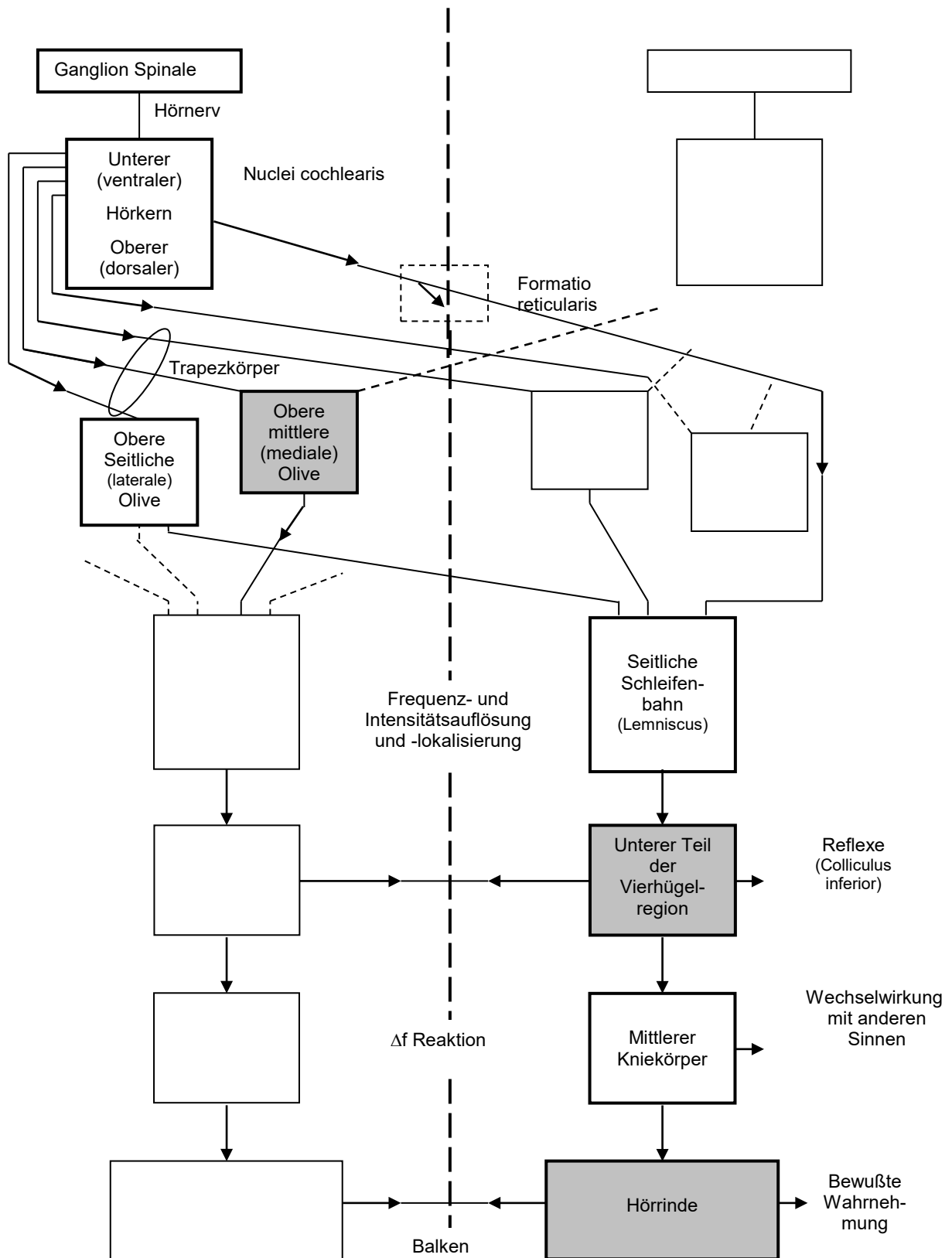


Abb. 2:

Schematische Darstellung der afferenten Hörbahn (nach ROEDERER, 1975).

Für eine bessere Übersichtlichkeit sind die paarigen Strukturen nur auf einer Seite beschriftet. Gestrichelte Linien zeigen gleiche Informationswege wie auf der Gegenseite. Die Formatio reticularis ist als informationsaufnehmende, zentral eingezeichnete Struktur nicht weiter spezifiziert worden.

PANGERT beschreibt in seiner Dissertationsarbeit 1998 die Langzeitwirkung eines einmaligen Impulsschalltraumas auf die Morphe des Nervus cochlearis. Er ermittelte 6-7 Wochen nach der Impulsschallapplikation eine Schädigungsfläche von 10,6%, 17-19 Wochen danach eine Schädigungsfläche von 27,2% des Nervenquerschnittes. Selbst ein Jahr nach dem Impulsschalltrauma konnten noch Axondegenerationen im Nerven beobachtet werden.

Verglichen mit der Peripherie ist jedoch über neurophysiologische Veränderungen des zentralen auditorischen Systems nach akustischem Trauma relativ wenig bekannt. Aus Kenntnis der Hörbahn ist zu prüfen, ob beim auditorischen Prozeß nur ein Ausbleiben einer 1:1-Weiterleitung der an der geschädigten Haarzelle nicht mehr vorhandenen Potentiale vonstatten geht, oder ob in den verschiedenen Ebenen der Hörbahn Verarbeitungsprozesse ablaufen, die eine Haarzellzerstörung noch kompensieren können. Für die zweite Hypothese sprechen unter anderem das Recruitmentphänomen und die komplizierten Antwortmuster im Colliculus inferior (CI). So berichten SALVI et al. (1990) über um 50% größere EP-Amplituden im CI nach einer TTS auslösenden Lärmexposition. Generell seien die EP-Amplituden bei Frequenzen, die an oder unterhalb der Grenze der niedrigsten Frequenz des Hörverlustes liegen, erhöht während die Amplituden bei Frequenzen, die in oder oberhalb der Frequenzen des maximalen Hörverlustes liegen, vermindert sind. Als mögliche Interpretation wird postuliert, daß das „Enhancement-Phänomen“ hauptsächlich ein „Niedrigfrequenzphänomen“ ist. LONSBURY-MARTIN und MARTIN (1981) vermuten einen Verlust der Inhibition als Ursache für erhöhte Erregungen im CI. ROBERTSON und IRVINE (1989) demonstrierten, wie diskrete mechanische Läsionen in der Cochlea dazu führen, daß sich im Auditiven Cortex an die Repräsentation der zerstörten Cochlearegion angrenzende Frequenzareale ausdehnen. Sie vermuten, daß das vorher vorhandene anatomische rezeptive Feld nach einer Cochleaschädigung viel größer ist, als es im EEG gemessen wird. Wenn also ein dominanter exzitatorischer Input von einer Region aufgrund einer peripheren Läsion verloren geht, drückt der Input der angrenzenden charakteristischen Frequenz durch. Sie schließen aber auch nicht die Möglichkeit aus, daß die tonotope Expansion durch Bildung neuer Synapsen zustande kommt. Damit können auch die erhöhten Amplituden der EP des CI zusammenhängen.

Nach Auffassung von WAR und GUINAN (1979) und RAJAN (1989) soll der CI die Erregbarkeit von olivocochlearen Neuronen modellieren, welche Synapsen an äußeren Haarzellen bilden und dadurch die Reaktion der Basilarmembran verändern.

RAJAN und JOHNSTONE (1983) haben berichtet, daß in Tierversuchen nach Zerstörung des kontralateralen Ohres das ipsilaterale Ohr vor akustischer Überstimulation geschützt wurde und vermuten, daß dieser Effekt durch olivocochleare Efferenzen vermittelt wird.

Im Zusammenhang mit Lärmschwerhörigkeit muß man zwischen vorübergehendem und permanentem Hörverlust unterscheiden. Dafür stehen die Begriffe temporary threshold shift (TTS) und permanent threshold shift (PTS).

Die Entstehungsbedingungen und der Erholungsverlauf einer TTS können experimentell (in der Regel tierexperimentell) untersucht werden. Die TTS beschreibt die Tatsache, daß die Hörschwelle nach einer Beschallung vorübergehend angehoben ist. Die Bedeutung von TTS-Messungen liegt vor allem darin, die Grenzen zu bestimmen, ab denen ein Schall für das Gehör eine Gefahr darstellt.

Es ist bekannt, daß die Restitution von einer TTS als lineare Funktion des Logarithmus der Zeit abläuft, wenn die TTS durch Dauerlärm induziert wird (LUZ und HODGE, 1971).

Für impulsärminduzierte TTS wurde über individuelle Ausnahmen für Langzeitversuche berichtet, z. B. verzögerte Erholung (RICE und COLES, 1965), ansteigende TTS während der ersten Stunde der Erholungsphase (ROMBA und GATES, 1964).

LUZ und HODGE (1971) teilen die Restitution von Impulsschall in 4 Typen ein, die verzögerte, die diphasische, die Rebound- und die Langzeiterholung. Das Zustandekommen dieser vier Typen erklären sie damit, daß die zwei Prozesse der metabolischen Veränderung der Haarzellen und reparable strukturelle Änderungen der Haarzellen nach Impulslärm räumlich und zeitlich unabhängig voneinander ablaufen. Die metabolische Erschöpfung beginnt direkt nach der Exposition und nimmt als Funktion der Dauer der Exposition zu. Sofern nicht durch die hohe Schallenergie die Zellen direkt mechanisch traumatisiert werden, sind die strukturellen Veränderungen ähnlich dem reversiblen Prozeß bei Hautzellen nach thermischen Trauma durch ultraviolette oder hochenergetische Strahlung, das Maximum manifestiert sich erst einige Zeit nach der Exposition.

LUZ und HODGE (1971) meinen, daß Impulslärm verglichen mit Dauerlärm mehr strukturelle Veränderungen als metabolische Erschöpfung erzeugt. Impulslärm ist ein kurzes Ereignis, welches viele Haarzellen entlang der Basilarmembran stimuliert. Die Stimulation ist zu kurz, um die metabolischen Reserven der Haarzellen aufzubrechen. Deshalb erholt sich die metabolische Erschöpfung schnell. Je nach dem wie metabolische Erschöpfung und strukturelle Schädigung in Stärke der Ausprägung und zeitlichem Ablauf zueinander im Verhältnis stehen, kommen die vier Typen der Restitution zustande, welche in Abbildung 3 dargestellt werden.

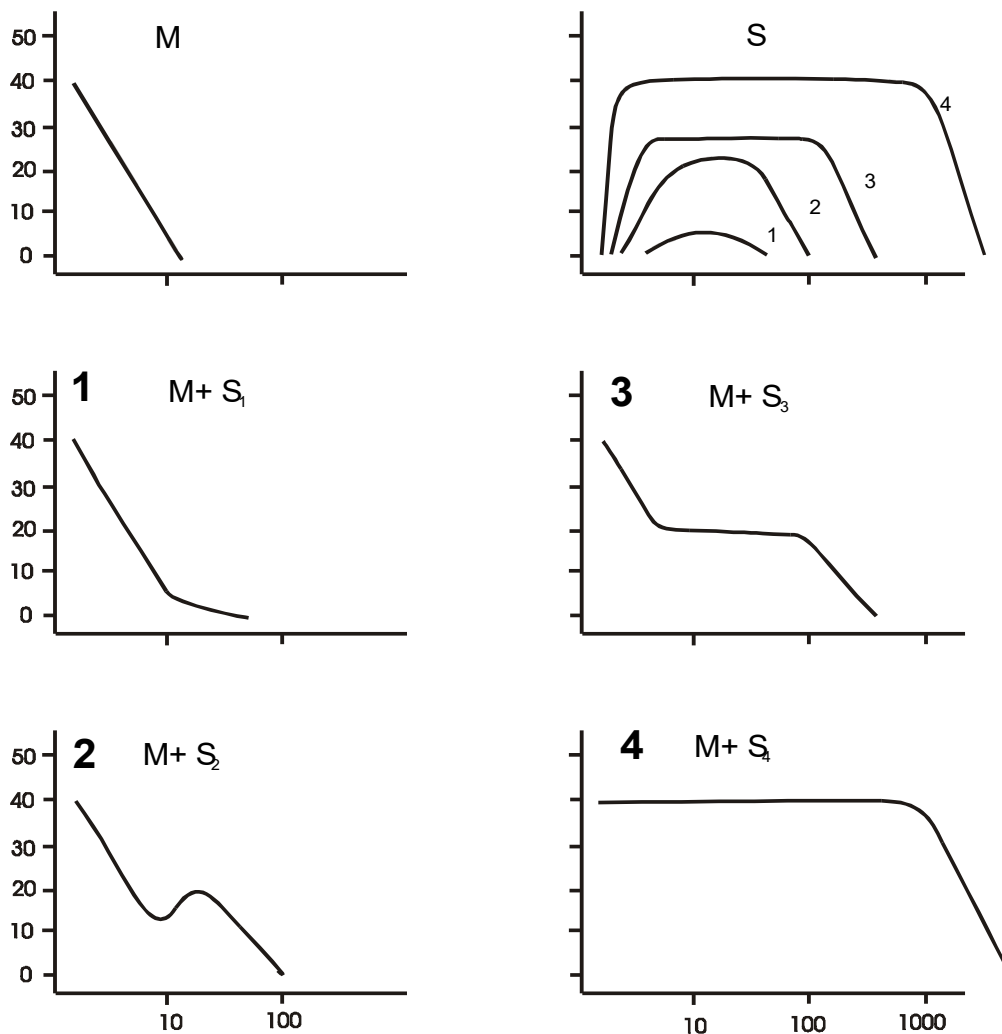


Abb. 3:

Schematische Kurven der Erholung von einer TTS nach Exposition von Impulsschall.

Der Prozeß, welcher mit M bezeichnet wurde (für metabolische TTS), wächst als kontinuierliche Funktion der Dauer der Exposition und erholt sich als lineare Funktion des Logarithmus der Dauer der Erholung.

Der Prozeß, welcher mit S bezeichnet wurde (für strukturelle TTS), ist das Ergebnis der Stärke der Belastung der Strukturen des inneren Ohres. Er erreicht sein Maximum einige Zeit nach der Belastung.

Alle Formen der Kurven entstanden durch das Auflegen einer der vier Kurven, welche mit S bezeichnet wurden, auf die Kurve M.

Die TTS durch metabolische Erschöpfung (M) erholt sich schnell. Trotz seiner Kürze beinhaltet der Impuls eine große Menge an Energie. Diese Energie produziert einen Streß, welcher am ovalen Fenster beginnt und sich in der Cochlea fortsetzt. Abhängig von der Charakteristik des expositionierten Ohres kann dieser Streß zu einer leichten TTS (wie in S1) oder einer großen TTS (wie in S4) führen. Wenn die TTS keine strukturelle TTS beinhaltet, dann entsteht die einfache logarithmische Erholung M. Ist nur eine schwache S-Typ-TTS vorhanden, zeigt die Erholung eine Kurve wie in M+S1. Geht M zurück bevor S auf ihre maximale Amplitude wächst, entsteht ein „Rebound“ wie in M+S2. Wird ein Teil der Erholung von M durch das Ansteigen von S maskiert, entsteht eine diphasische Erholung wie in M+S3. Wird die ganze M-Erholung durch die S-Typ-TTS mit großer Amplitude verdeckt wie in M+S4, so resultiert eine verzögerte Erholung.

(nach LUZ und HODGE, 1971)

Zur Reorganisation von Gehirnfunktionen belegen einige Studien die intermodale kompensatorische Plastizität des cerebralen Cortex von Säugetieren (VASAMA, 1995).

Zum Beispiel kann bei Katzen mit früher Erblindung eine corticale Region, die im Normalfall visuelle Aktivitäten repräsentiert, als Ergebnis der visuellen Deprivation, auf auditorische oder somatosensorische Stimulation reagieren (RAUSCHECKER und KERK, 1993). Binocular deprivierte Katzen haben eine bessere Fähigkeit ein Geräusch zu lokalisieren als Sehende (RAUSCHECKER, 1995).

Eine Vielzahl von neuronalen Ereignissen sind in die funktionelle Erholung involviert. Die zwei bekanntesten Mechanismen der Neuroplastizität sind kollaterales Wachsen und Demaskierung (BACH-Y-RITA, 1981). Beim Erstgenannten wachsen neue Verbindungen von intakten Zellen zu denervierten Regionen. Demaskierung bedeutet, daß vorhandene Axone und Synapsen, deren Teilfunktionen aber nicht genutzt werden, bei Ausfall des gewöhnlich dominanten Systems, Funktionen übernehmen.

CHINO et al. (1995) berichtet, daß bei deafferenzierten, corticalen Neuronen 98% der Zellen in der initialen deafferenten Zone Eigenschaften eines normalen rezeptiven Feldes nach drei Monaten Erholungsphase aufweisen.

Durch elektrische intracorticale Microstimulation (ICMS) induzierten MALDONADO et al. (1996) eine schnelle corticale Reorganisation. Verschiedene corticale Zellen besitzen

verschiedene Intensitätsschwellen. Intracorticale Microstimulation kann die Erregbarkeit dieser Zellen ändern.

Es wird gegenwärtig untersucht, ob solche Beispiele kortikaler Plastizität auch für das auditorische System zutreffen. Die Beobachtungen von KLINKE et al. (1999) nach der Implantation von Cochlear Implants in kongenital ertaubte Katzen zeigen, daß bei geeigneter akustischer Stimulation größere Feldpotentialamplituden gemessen werden können, sich das kortikale Areal dieser Potentiale vergrößert und spätlatente, auf Verarbeitungsprozesse hinweisende Potentialanteile gemessen werden. Somit ist zu schließen, daß auch das auditorische System kein statisches Verhalten, sondern Merkmale der Plastizität aufweist.

Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen experimentell Aussagen über den Einfluß von cochleaschädigenden Impulslärm auf zentrale, akustisch evozierte Potentiale, abgeleitet aus verschiedenen Hirnstrukturen des Kaninchens, getroffen werden.

Dabei werden die akustisch evozierten Potentiale aus einer spezifischen Struktur des zentralen auditiven Informationsverarbeitungssystems -dem Auditiven Cortex- und aus einer das auditive System beeinflussenden Struktur -dem Hippokampus- abgeleitet.

Die Auswertung der Ergebnisse sollte mit Hilfe von Amplitudenkartierungen über der Ableitfläche, sogenannten Maps erfolgen. Durch diese Art der Darstellung sollten die an den Elektroden gemessenen Potentialwerte nicht wie bei der einfachen EP-Beschreibung nur an einem Punkt, vom Ort der ableitenden Elektroden, sondern flächig über dem gesamten Gebiet aller ableitenden Elektroden sichtbar gemacht werden. Die flächige Darstellung in Form von Amplitudenkartierungen zu bestimmten Zeiten nach dem Stimulus hatte das Ziel, eine übersichtlichere und damit weniger aufwendigere und schnellere Auswertung der Ergebnisse zu erreichen. Dabei galt es, die Amplitudenkartierungen an einem charakteristischen Punkt des EP darzustellen, zum Zeitpunkt der ersten negativen Amplitude.

Die Messungen sollten vor und nach dem Lärmereignis an ein und demselben Versuchstier durchgeführt und ausgewertet werden.

Zur Zielstellung der vorliegenden Arbeit gehörte es, eine detaillierte Aussage darüber zu treffen, wie Veränderungen nach einer Schallbelastung mit 10 Impulsen mit der Intensität von 153 dB SPL sich in den Amplitudenkartierungen abbilden, und wie Restitutionsprozesse darstellbar sind. Es war die Frage nach der Abbildung von Hörschwellenverschiebungen sollten getestet werden.

Um Erholungsprozesse nach cochleaschädigendem Lärm diskutieren zu können, war es notwendig, Langzeitexperimente an wachen Tieren durchzuführen. Dies waren auch Voraussetzungen, um die Auswirkungen des Lärmschadens unter möglichst physiologischen Bedingungen zu untersuchen.

Am Menschen verbieten sich Experimente mit hohen Lärmspitzenintensitäten. Bei der Untersuchung von berufsbedingten schallgeschädigten Menschen sind die Lärmbelastungen nicht definiert, es sind keine elektrophysiologischen Parameter in Tiefenstrukturen des ZNS zugänglich und Vergleiche vor und nach Lärm nicht möglich. Aus diesen Gründen wurde das vorliegende tierexperimentelle Modell entwickelt.

3. Material und Methode

Die Versuchsserie wurde in Langzeitexperimenten an adulten (ca. einjährigen), männlichen Kaninchen (*Oryctolagi cuniculi*, weiße Neuseeländer), mit einem Gewicht von 4-5 kg durchgeführt.

Insgesamt konnten die Experimente von fünf Versuchstieren ausgewertet werden. Von diesen 5 Versuchstieren trugen:

- 2 Versuchstiere Elektroden im Hippokampus,
- 1 Versuchstier Elektroden im Auditiven Cortex und
- 2 Versuchstiere Elektroden im Hippokampus und Elektroden im Auditivem Cortex.

Somit standen die Experimente von:

- 4 Kaninchen mit Elektroden im Hippokampus und
- 3 Kaninchen mit Elektroden im Auditiven Cortex

der Auswertung zur Verfügung.

3.1.Elektrodenimplantation

Die Ableitung der EP sollte über dem Auditiven Cortex, ohne Abschwächung der Potentiale durch Haut und Schädelkalotte erfolgen. Weiterhin sollte über eingeheilte Elektroden direkt aus der Struktur des Hippokampus abgeleitet werden.

So war es erforderlich, in einem operativen Eingriff Elektroden zu implantieren.

Dies geschah in 2 Sitzungen, an 2 aufeinander folgenden Tagen.

Zunächst wurde die Schädelkalotte bei Allgemeinnarkose und Gabe von 5 mg/kg Propapherin und 5mg/kg Procain freipräpariert. Nach 24 Stunden erfolgte die Implantation der Tiefenelektroden, der kortikalen Elektroden und der indifferenten Elektroden unter Ketaminnarkose. Dabei wurden Atmung und Herzfrequenz kontinuierlich überwacht. Die Narkosetiefe war so gehalten, daß keine Abwehrreaktionen auf Bestreichen der Pfoten oder Kornealreflexe auftraten.

Die Tiefenelektroden des Hippokampus waren bipolar und bestanden aus Aurethandraht (Spitzendurchmesser ca. 100 μm). Mit ihnen sollten EP aus der Schicht der Zellsomata der Pyramidenzellen des Hippokampus abgeleitet werden.

Die kortikalen Elektroden waren an der Spitze chlorierte Silberdrähte (Spitzendurchmesser 0,3 mm), die über dem Auditiven Cortex in den Schädelknochen (Lamina interna) implantiert wurden.

Als indifferente Elektroden dienten chlorierte Silberelektroden (Spitzendurchmesser 0,75 mm), die im Nasenbein, 20 mm vor dem Bregma des Versuchstieres, fixiert wurden. Als Bregma wird der Schnittpunkt von Koronar- und Sagittalnaht bezeichnet, Meßbezug bildete die Entfernung Bregma zur Spitze der λ -Naht.

Mit Hilfe eines stereotaktischen Gerätes war es möglich, die einpoligen Elektroden ($< 25 \text{ k}\Omega$) in einem 2 mm Raster in anterior-posteriorer (AP) Richtung und lateral so zu implantieren, daß eine Fläche von 4 x 4 mm² im Hippokampus und 2 x 8 mm² über dem Auditiven Cortex erfaßt werden konnte.

Die Koordination der Elektroden wurden dem Atlas von FIVKOWA und MARSALA (1967) entnommen.

Koordinaten (Angaben in mm):

Hippokampus:	Elektrode Nr.	1	AP: 2,5	lateral: 3	Tiefe: 7,0
	Elektrode Nr.	2	AP: 2,5	lateral: 5	Tiefe: 7,5
	Elektrode Nr.	3	AP: 4,5	lateral: 3	Tiefe: 6,8
	Elektrode Nr.	4	AP: 4,5	lateral: 5	Tiefe: 7,2
	Elektrode Nr.	5	AP: 4,5	lateral: 7	Tiefe: 8,1
	Elektrode Nr.	6	AP: 6,5	lateral: 3	Tiefe: 8,2
	Elektrode Nr.	7	AP: 6,5	lateral: 5	Tiefe: 8,0
	Elektrode Nr.	8	AP: 6,5	lateral: 7	Tiefe: 9,0

Auditiver Cortex:	Elektrode Nr.	1	AP: 8	lateral: 15
	Elektrode Nr.	2	AP: 10	lateral: 14
	Elektrode Nr.	3	AP: 12	lateral: 12
	Elektrode Nr.	4	AP: 6	lateral: 14
	Elektrode Nr.	5	AP: 8	lateral: 12

Auditiver Cortex:	Elektrode Nr.	6	AP: 10	lateral: 10
	Elektrode Nr.	7	AP: 12	lateral: 8
	Elektrode Nr.	8	AP: 14	lateral: 6

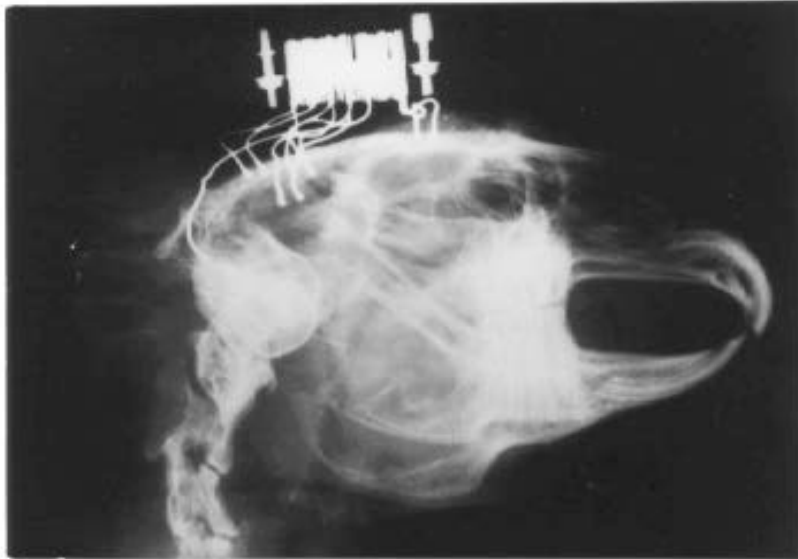


Abb. 4:

Röntgenbild des Kaninchenkopfes mit implantierten Elektroden.

Die Ansicht von lateral zeigt das aufgesetzte Steckersystem sowie Elektroden im Hippokampus und über dem akustischen Cortex.

Implantiert wurden:

8 Hippokampus-Elektroden AP: 2,5 mm bis 6,5 mm

lat.: 3 mm bis 7 mm

Tiefe: 6,8 mm bis 9 mm

und 8 Elektroden in den Auditiven Cortex AP: 6 mm bis 14 mm

lat.: 6 mm bis 15 mm

Ein auf die Schädelkalotte aufgebrachter Stecker diente der Kopplung zwischen Elektroden und Registriergerät.

Sehr genau wurde darauf geachtet, daß während der Operation die Ohrmuskeln des Tieres unversehrt blieben, und somit die normale Motilität der Ohren auch nach dem Eingriff gewährleistet war.

Postoperativ wurden die Versuchstiere bis zu drei Wochen mit einem Breitbandantibiotikum versorgt. Die Heilung der Operationswunde wurde täglich kontrolliert. Dadurch konnte eventuellen Wundheilungsstörungen vorgebeugt werden.

Die Versuche begannen nach dem Einheilen der Elektroden, ca. 2 Wochen nach der Elektrodenimplantation.

3. 2. Ableitung akustisch evozierter Potentiale vor Impulsschallbelastung

Die EEG-Ableitungen wurden an wachen Versuchstieren durchgeführt. Eine systematische Gewöhnung der Tiere an das Labor und die Versuchsbedingungen vor Versuchsbeginn trug dazu bei, störende Orientierungsreaktionen zu verringern.

Die Tiere konnten so gut an die Laborbedingungen gewöhnt werden, daß eine Fixierung ihrer Läufe nicht nötig war. Sie saßen frei in einem oben offenem Drahtgitterkorb. Dadurch gelang es, eine Verängstigung der Tiere auszuschalten.

Um Störungen durch Umwelteinflüsse so gering wie möglich zu halten, befanden sich die Tiere während des Versuches in einer um 30 dB SPL schallgeschützten Kammer. Die Bedeutung dieser Kammer bestand zum Einen im Schutz vor nicht vermeidbaren Umweltgeräuschen wie Straßenlärm oder Geräuschen im Gebäude, zum Anderen zur Abschirmung von elektrostatischen Feldern und niederfrequenten Wechselfeldern im Sinne eines Faraday'schen Käfigs.

Die Versuchsreihe begann mit 12 Kontrollversuchen vor Impulsschallbelastung.

Dabei wurden den Versuchstieren akustische Reize in Form von Bursts im freien Schallfeld appliziert. Als Bursts (im Weiteren auch Testton genannt) werden kurze Sinustöne mit einer bestimmten Frequenz bezeichnet.

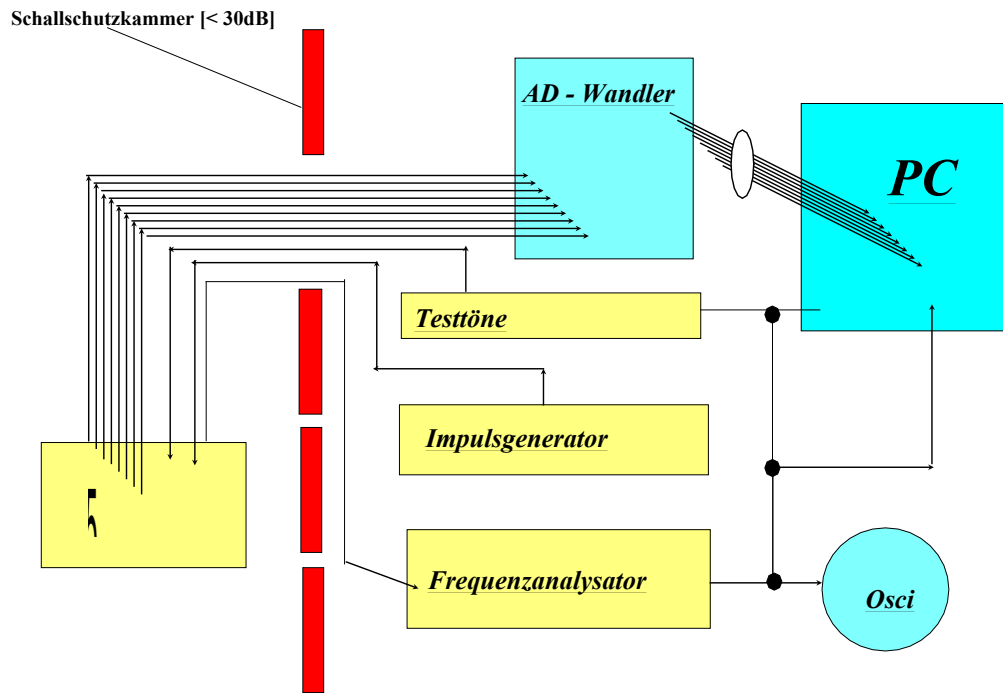
Die Testreize erzeugte ein Generator, welcher als Eigenbau des Institutes für Physiologie entstand.

Es wurden als Testtöne Bursts mit 1 ms Dauer, in Abständen von 2 s, einer konstanten Frequenz von 4 kHz und variierter Intensität appliziert.

Die Auswahl der Frequenz basierte auf der Hörkurve des Kaninchens (HEFFNER und MASTERTON, 1980), welche zeigt daß dessen niedrigste Hörschwelle zwischen 2 kHz und 16 kHz liegt.

Die Intensitäten der Testtöne betrugen jeweils 50 dB SPL, 60 dB SPL und 70 dB SPL.

Um die EP durch Mittelwertbildung aus der Grundaktivität der EEG hervortreten zu lassen, waren Reizungen mit 20 aufeinanderfolgenden Testtönen derselben Intensität notwendig.



Blockschaltbild zur Methodik

Abb. 5:

Dargestellt wird der Versuchsaufbau als Blockschaltbild.

Das Versuchstier befindet sich in einer schallgedämpften, elektrisch abgeschirmten Versuchskammer.

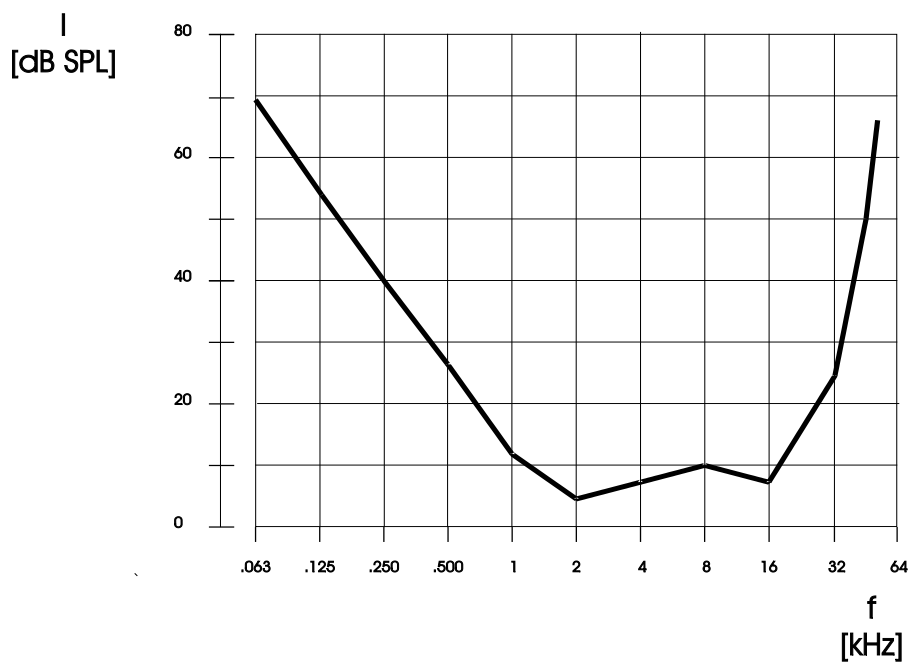


Abb. 6:

Hörkurve des Kaninchens nach HEFFNER und MASTERTON 1980

3. 3. Datenerfassung

Die Aufzeichnung der EEG, der je 8 Kanäle vom Auditiven Cortex und Hippokampus, erfolgte über die EEG-Verstärker des BIO-SCRIPT BST 1 (Meßgerätewerk Zwönitz) mit Hilfe eines PC über eine ADU-Karte.

Bei jedem der 20 aufeinanderfolgenden Testtöne derselben Intensität wurde das EEG registriert. Die Meßzeit eines EEG-Abschnittes betrug insgesamt 1024 ms, davon entfielen 644 ms auf die Prästimulusphase und 380 ms auf die Poststimulusphase.

Direkt nach der EEG-Aufzeichnung von 20 Testtönen erfolgte eine Mittelwertbildung mittels PC, wodurch die EP deutlich sichtbar wurden.

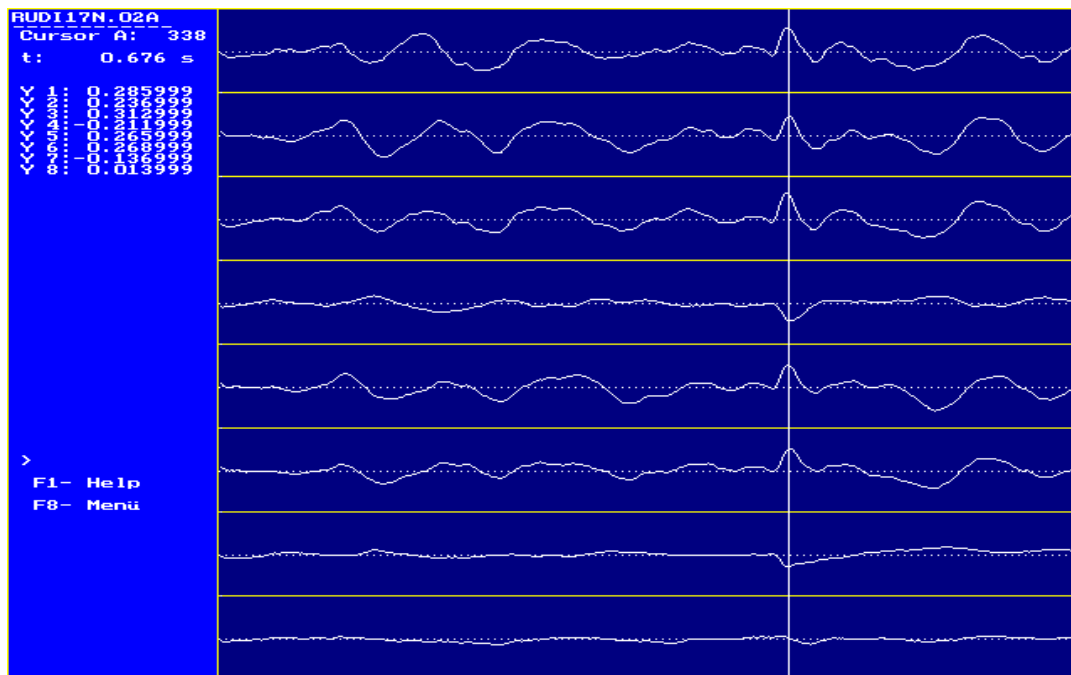


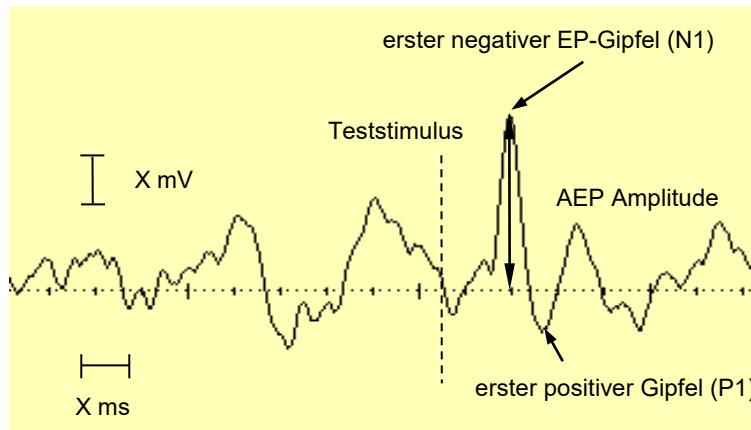
Abb.7:

Das Bild zeigt die Aufzeichnung der EEG, der 8 Kanäle vom Hippokampus, durch den PC. Die Mittelwertbildung der Ableitungen der EEG nach 20 aufeinanderfolgenden Testtönen ist bereits erfolgt, so daß das EP deutlich sichtbar ist. Der markanteste Punkt des EP, der Gipfel N1 bzw. P1, wurde durch eine vertikale Linie markiert. Er tritt genau 67,6 ms nach dem applizierten Testton auf. Eine quantitative Auswertung des Potentialgipfels der 8 Kanäle ist in der linken Spalte dargestellt.

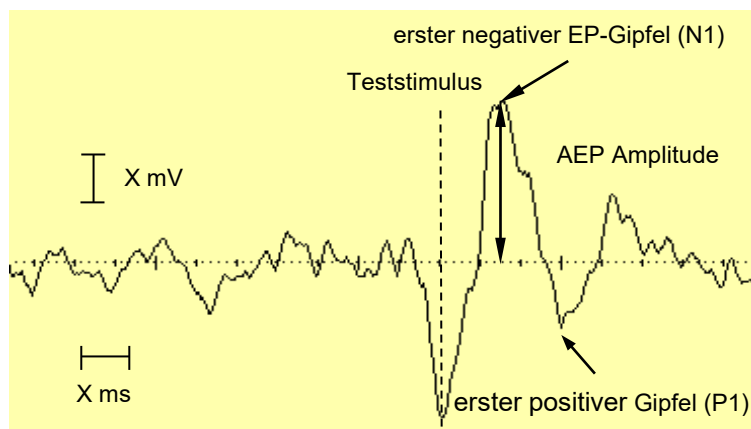
Durch die fortlaufende direkte Kontrolle der Datenerfassung während der Versuche und die kontinuierliche Beobachtung der Tiere, konnte bei auftretenden Artefakten (meist durch

Motorik der Tiere) die Registrierung verworfen und nach einer kurzen Pause die Testtonpräsentation wiederholt werden.

Bei den 3 verschiedenen Stimulusintensitäten und jeweils 8 Kanälen im Hippokampus und Auditiven Cortex sowie mindestens 30 Versuchen pro Tier ergab sich ein Datenmaterial, welches einen Vergleich innerhalb der Tiergruppe und zu Daten aus der Literatur zuließ.



Evoziertes
Potential vom
Auditiven Cortex



Evoziertes
Potential vom
Hippokampus

Abb. 8:

Es werden die evozierten Potentiale dargestellt, wie sie in der vorliegenden Arbeit vom Versuchstier abgeleitet wurden. Nach bereits erfolgter Mittelung aus zwanzig EEG-Kurven tritt das evozierte Potential in oben gezeigter Form aus der Grundlinie des EEG heraus. Die Amplitudenkartierungen wurden zum Zeitpunkt des ersten positiven bzw. negativen Gipfels (P1 bzw. N1) des evozierten Potentials ausgewertet.

3. 4. Datenanalyse

Die Datenanalyse geschah mittels offline PC und dem Datenanalyseprogramm ATISA (WITTE und GRIESBACH, 1992, modifiziert für die Tierexperimente).

Für die Nulllinienfestlegung des EEG wurde die Prästimulusphase genutzt.

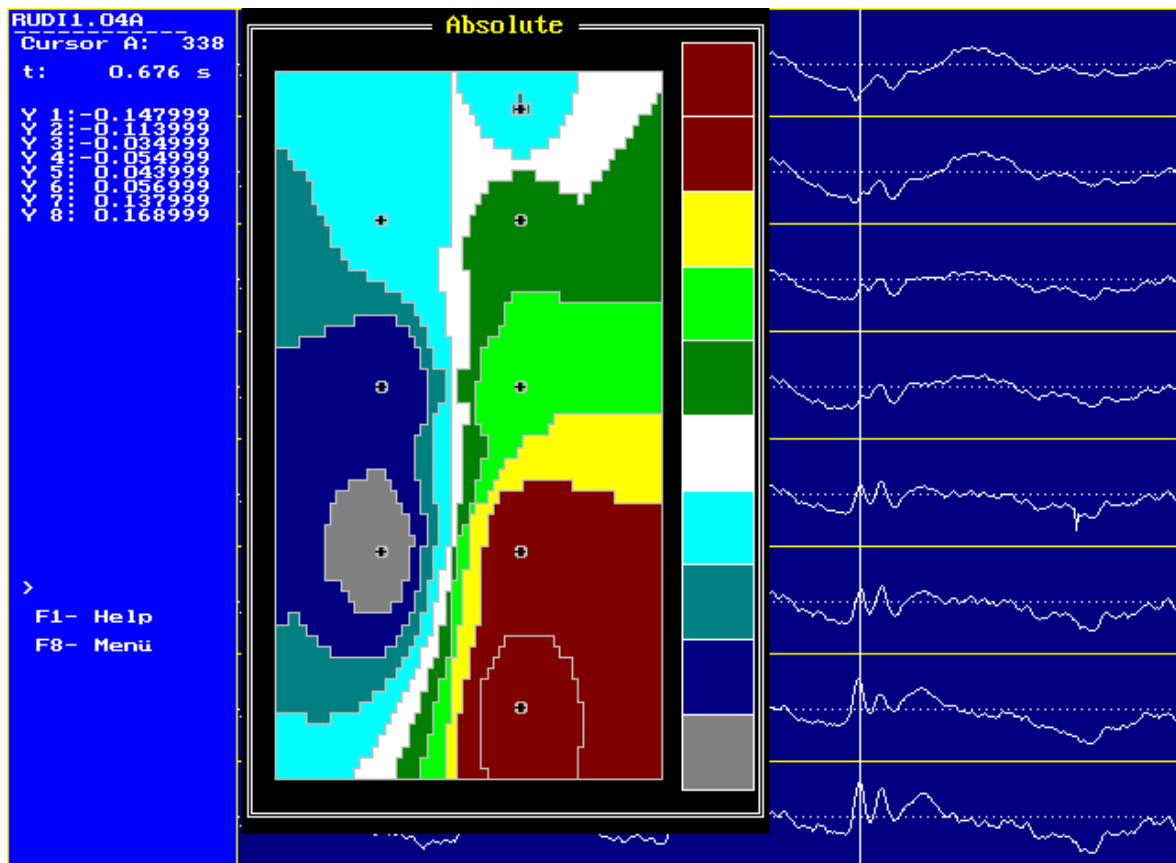


Abb. 9:

Das Bild zeigt die Aufzeichnung des EEG der 8 Kanäle des Auditiven Cortex. Markiert wurde der erste negative Gipfel des EP, 68 ms nach dem Testton. Von diesem Punkt wurde mit Hilfe des Datenanalyseprogramms ATISA eine Amplitudenkartierung erstellt. Die Ableitelektroden sind bei der Amplitudenkartierung als schwarze Kreuze gekennzeichnet. Die zugehörigen Kanäle erscheinen links neben der Amplitudenkartierungsdarstellung. Das Schema der Kanaluordnung ist in Abbildung 29 wiedergegeben. Die elektrische Aktivität um die Elektroden wird durch unterschiedliche Farbgebung deutlich gemacht. Dabei kennzeichnet die Farbe grau den maximalen negativen Wert und die Farbe braun den maximalen positiven Wert.

Es sollten ein charakteristischer Zeitpunkt und Amplitudenwert des EP in Form von Amplitudenkartierungen aufgezeichnet werden. In einer Amplitudenkartierung wird die

elektrische Aktivität der Neurone nicht nur von einem Punkt, sondern flächig über dem gesamten Gebiet der ableitenden Elektroden dargestellt. Durch Interpolation der gemessenen Amplitudenwerte an den 8 Ableitpunkten errechnen sich die Isopotentiallinien, die als Flächen gleicher Potentiale in der Amplitudenkartierung farblich abgegrenzt sind. In allen dargestellten Amplitudenkartierungen ist die Farbe grau der maximale negative Wert und die Farbe braun der maximale positive Wert. Die flächige Kartierung in dieser Form versucht eine Visualisierung von Zusammenhängen zwischen den Elektroden. Eine Randbedingung für diese Amplitudenkartierungsdarstellung ist die Konstanz der Leitfähigkeit des Hirngewebes.

Um den Einfluß des physikalischen Parameters Intensität erfassen zu können, war die Auswertung der ersten frühen Komponente des EP bedeutsam. Somit wurde die Amplitude der ersten negativen bzw. positiven Komponente des EP zur Beurteilung gewählt, welche sich im Bereich von 60-75 ms nach dem Trigger abbildete.

3. 5. Impulsschallbelastung

Nach Kontrollversuchen zur Ermittlung der Vergleichswerte für jedes Tier erfolgte die Belastung der Versuchstiere mit Impulsschall.

Während des Versuches befand sich das Kaninchen in der um ca. 30 dB SPL lärmgeschützten Versuchskammer. Die Schallimpulse erzeugte ein Funkenknallgenerator, welcher speziell für unser Labor entwickelt wurde. Der Generator stand außerhalb der Versuchskammer. Dabei war der Schalltrichter so auf das Versuchstier gerichtet, daß die Entfernung von beiden Kaninchenohren zur Funkenstrecke nur etwa 20 cm betrug.

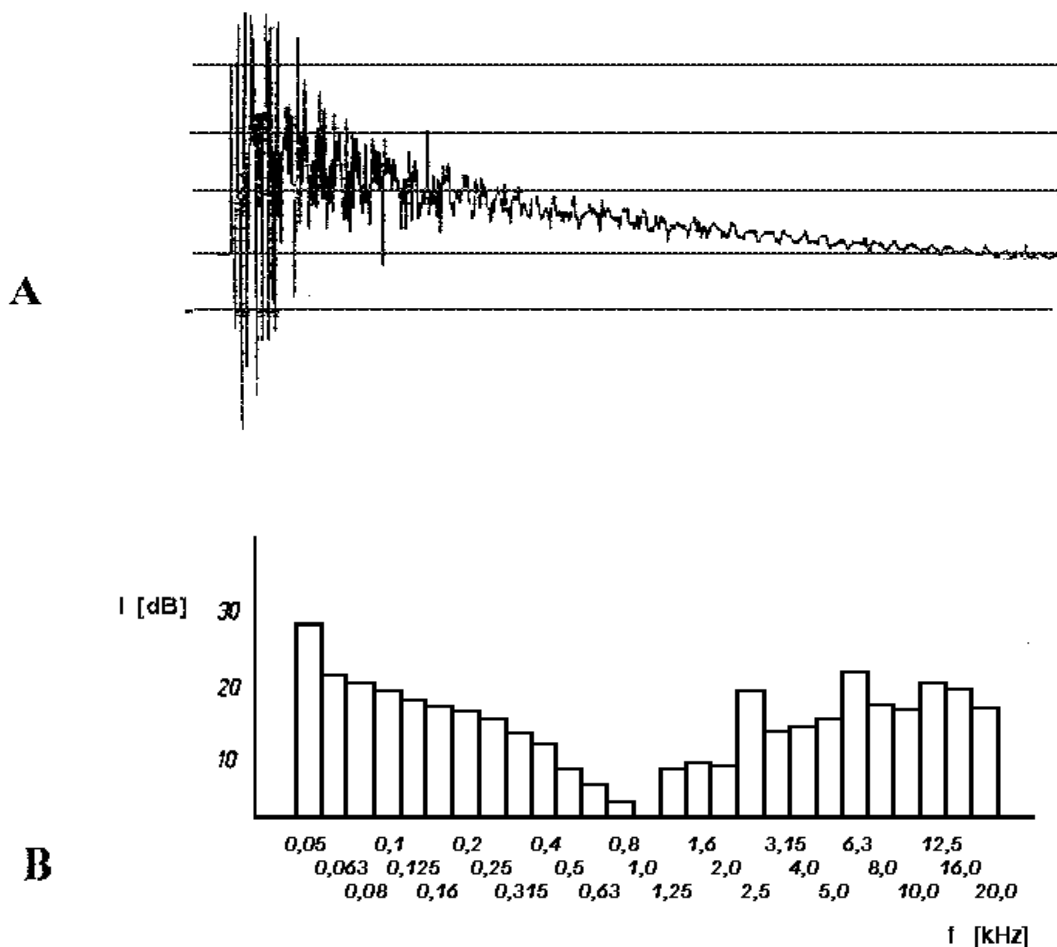


Abb. 10:

Darstellung des Impulses wie er bei den vorliegenden Experimenten verwendet wurde

A: Anstiegszeit kleiner 0,1 ms, Spitzenintensität 153 dB SPL,

x-Achse: t in ms, 1cm = ms / y-Achse: dB SPL Max: = 153 dB SPL

B: Angabe der Spektren (Pegelmesser Typ 2607 der Firma Bruel und Kraer)

Die maximale Schallintensität des Funkenknallgenerators betrug 164 dB SPL, eine Verminderung der Impulsschallintensität auf 153 dB SPL wurde durch Davorsetzen von Tuchblenden erreicht. Die Messung der Schallintensität der Impulse erfolgte mit dem Impulsschallpegelmesser Typ 2607 der Firma Bruel und Kraer.

In der Abbildung Nr. 8 wird der Impuls mit seinen physikalischen Parametern dargestellt, wie er bei den vorliegenden Experimenten verwendet wurde.

Nach der Lärmbelastung erfolgte die Registrierung der EP in festgelegten zeitlichen Abständen:

1. Messung 5 Minuten nach der Impulsschallbelastung,
2. Messung 30 Minuten nach der Impulsschallbelastung,
3. Messung 60 Minuten nach der Impulsschallbelastung,
4. Messung 120 Minuten nach der Impulsschallbelastung,

anschließend täglich und nach ca. 1 Woche in Abständen von 2-3 Tagen, bis zum Sichtbarwerden der Restitution (ca. nach 4-5 Wochen).

Datenerfassung und Datenanalyse verliefen in gleicher Weise wie dies schon bei den Versuchen vor Impulsschallbelastung beschrieben wurde.

3. 6. Histologie

Während der operativen Elektrodenimplantation konnte der korrekte Sitz der Elektroden des Auditiven Cortex optisch eingeschätzt werden.

Da die Kontrolle der Lokalisation der Tiefenelektroden des Hippokampus so nicht möglich war, mußte hier ein histologischer Nachweis erbracht werden.

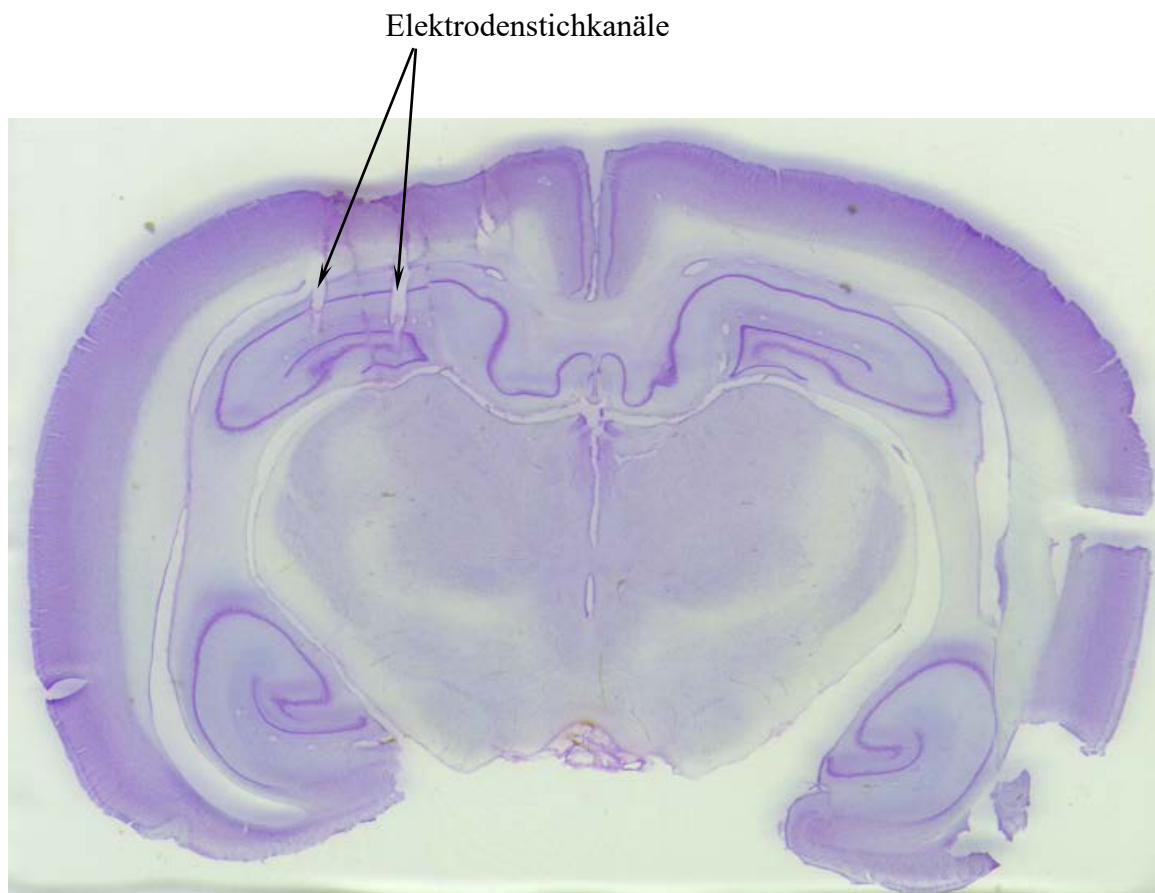


Abb. 11:

Histologisches Präparat des aufbereiteten Gehirnes eines Versuchstieres mit Hippokampus-Elektroden. Dargestellt wird der Hippokampus mit den sichtbar gemachten Stichkanälen der Elektroden.

Nach Beendigung der Versuche und schmerzloser Tötung der Versuchstiere wurde zunächst das Hirn so freipräpariert, daß es nur noch von der knöchernen Schädelkalotte und von Teilen des Gesichtsschädels, als Stabilisationsgerüst, umgeben war. Dann erfolgte die Fixierung des Präparates einen Tag durch Einlegen in einer 8%-igen Formalinlösung

und nach einer Feinpräparation in einer Lösung mit 4%-igem Formalin. Die Fixierungszeit betrug mindestens 3 Wochen.

Am formalinfixierten Präparat wurde in das den Ableitpunkt umgebene Gewebe, durch 10 V Gleichstrom, elektrolytisch Nickel abgeschieden und durch Anfärben im Schnitt sichtbar gemacht.

Von den mit dem Stichkanal der Elektroden gekennzeichneten Hirnabschnitten wurden 100 µm dicke Gefrierschnitte angefertigt und nach NISSL gegengefärbt.

Die fertigen histologischen Präparate konnten mikroskopisch beurteilt werden. Sie bestätigten, daß die Spitze der Tiefenelektroden gut im Zentrum des Hippokampus platziert waren. In Abbildung Nr. 10 wird ein histologisches Präparat dargestellt. Dabei zeigen die Stichkanäle den Sitz der Elektrodenspitzen in den beabsichtigten Arealen.

4. Ergebnisse und Auswertung

Bei allen untersuchten Tieren wurde geprüft, ob der gewählte Teststimulus vergleichbare AEP-Antworten erzeugt. Dazu wurden vor einer Impulsschallbelastung Intensitätskennlinien als Verhältnis von AEP-Amplituden zu Testtonintensität bestimmt. Die Darstellung (Abb. 35) zeigt, daß bei allen Tieren im Hippokampus ein annähernd lineares Anwachsen der Kennlinien über dem Intensitätsbereich von 50 bis 70 dB SPL zu beobachten war. Über dem Auditiven Cortex stieg die Intensitätskennlinie bei zwei Tieren zwischen 50 und 65 dB SPL an, bei zwei Tieren erreichten die Amplituden bereits bei einer Testtonintensität von 55 dB SPL ihren Maximalwert. Somit konnte davon ausgegangen werden, daß die Ausgangssituation bei allen Tieren vergleichbar war und Veränderungen der Amplitudenkartierungen nicht als teststimulusbedingte Artefakte zu mißdeuten sind.

4. 1. Ergebnisse der Versuche vor Impulsschallbelastung

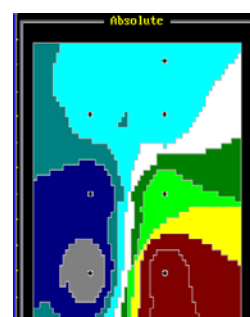
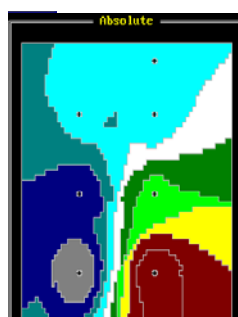
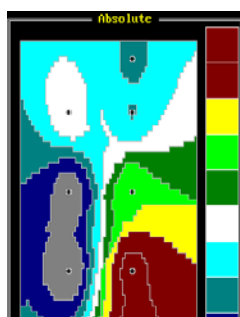
4. 1. 1. Amplitudenkartierung aus dem Auditiven Cortex vor Impulsschallbelastung

Bei allen Versuchstieren waren vor Impulsschallbelastung nach jeder akustischen Reizapplikation EP deutlich ableitbar.

Die EP konnten mittels Computer und dem Datenanalysenprogramm ATISA als Amplitudenkartierungen über einer bestimmten Fläche dargestellt werden.

Die Amplitudenkartierungen des Primärkomplexes der EP waren für jedes Versuchstier typisch. Es zeigten sich an allen Versuchstagen gleiche Amplitudenkartierungen, die für jedes Tier spezifisch waren.

Daß heißt, es waren bei ein und demselben Versuchstier maximale Amplituden von EP im Ensemble der 8 Elektroden immer am gleichen Ort abzuleiten und ebenso minimale Amplituden. Dieses Ergebnis war insofern überraschend, als bei den wachen Tieren und bei Testreizen ohne Stimulusrelevanz die Varianz der EP relativ groß ist. Die Amplitudenkartierungen erfahren durch die verschiedenen Testtonintensitäten keinerlei Veränderungen. Sie sind vor Impulsschallbelastung unabhängig von der Intensität der Testtöne. In der Abbildung 12 sind, als ein typisches Beispiel, Amplitudenkartierungen aus dem Auditiven Cortex von Versuchstier Nr. 1 an 3 verschiedenen Versuchstagen mit



1. Tag

Testtonintensität
50 dB SPL

Testtonintensität
60 dB SPL

Testtonintensität
70 dB SPL

Testtonintensität
50 dB SPL

Testtonintensität
60 dB SPL

Testtonintensität
70 dB SPL

Testtonintensität
50 dB SPL

Testtonintensität
60 dB SPL

Testtonintensität
70 dB SPL

Abb. 12:

Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr.1 vor Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierungen sind an drei verschiedenen Versuchstagen, bei drei variierenden Testtonintensitäten und konstanter Testtonfrequenz von 4 kHz dargestellt. Eindeutig ist erkennbar, daß unter den Elektroden 2 und 3 jeweils die minimalen Amplituden der EP abzuleiten sind und unter den Elektroden 7 und 8 die maximalen Amplituden. Die Amplitudenkartierungen ändern sich bei verschiedenen Testtonintensitäten und nach Wiederholung der Versuche an folgenden Versuchstagen nicht.

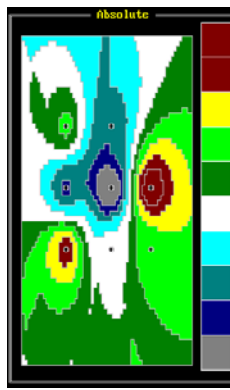
4. 1. 2. Amplitudenkartierung aus dem Hippokampus vor Impulsschallbelastung

Vor der Impulsschallbelastung mit Impulsen einer Intensität von 153 dB SPL waren hippokampale EP nach akustischer Reizung ableitbar und als Amplitudenkartierungen über der Ableitfläche gut darstellbar.

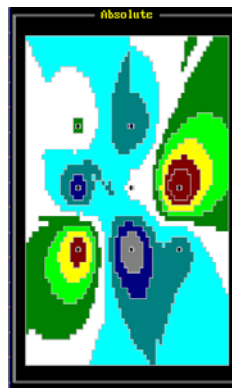
Es ist zu erkennen, daß sich auch die Amplitudenkartierungen von EP aus dem Hippokampus eines Versuchstieres ähneln und typisch für jedes Versuchstier sind. Dabei finden sich immer an der gleichen Elektrode Maxima der positiven Potentialauslenkung (braun). Die Maxima der negativen Potentialauslenkung sind teilweise verschiedenen Ableitorten zugeordnet, eine Tendenz ist aber auch bei der Verteilung der grauen Flächen erkennbar.

Verglichen mit den Amplitudenkartierungen von EP aus dem Auditiven Cortex erscheinen die Amplitudenkartierungen Hippokampaler EP deutlich komplizierter aufgebaut. Die Amplitudenkartierungen des Hippokampus differenzieren untereinander stärker als die Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex. Es sind am gleichen Versuchstag ähnliche Amplitudenkartierungen zu berechnen, die sich dann jedoch an einzelnen Versuchstagen leicht verändern. Dabei wird deutlich sichtbar, daß die verschiedenen Intensitäten der Testtöne keinen Einfluß auf ihre Differenz haben.

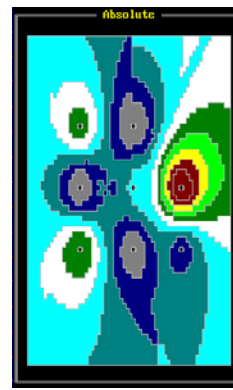
In der Abbildung 13 sind, als repräsentatives Beispiel, Amplitudenkartierungen von EP aus dem Hippokampus von Versuchstier Nr. 4 an drei verschiedenen Versuchstagen mit jeweils drei variierenden Testtonintensitäten dargestellt.



Testtonintensität
50 dB SPL

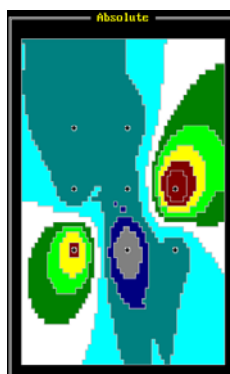


Testtonintensität
60 dB SPL

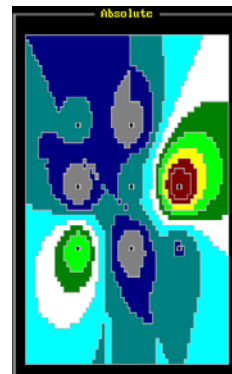


Testtonintensität
70 dB SPL

1. Tag



Testtonintensität
50 dB SPL

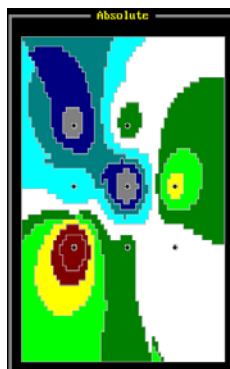


Testtonintensität
60 dB SPL

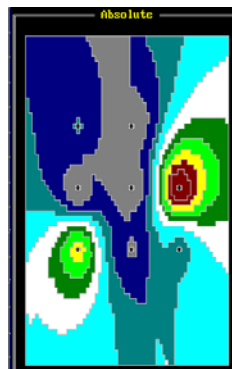


Testtonintensität
70 dB SPL

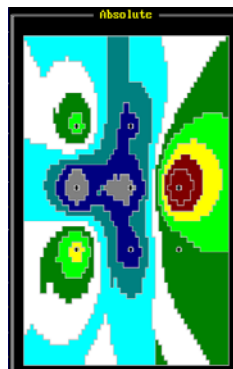
2. Tag



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL



Testtonintensität
70 dB SPL

3. Tag

Abb. 13:

Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstieres Nr. 4 an drei verschiedenen Versuchstagen vor Impulsschallbelastung, bei drei variierenden Testtonintensitäten. Die Amplitudenkartierungen ähneln sich an allen Versuchstagen und sind unabhängig von den Testtonintensitäten. Die komplexe Struktur der Amplitudenkartierungen des Hippokampus läßt sich von denen des Auditiven Cortex unterscheiden.

4. 2. Ergebnisse der Versuche nach Impulsschallbelastung

4. 2. 1. Amplitudenkartierungen aus dem Auditiven Cortex nach Impulsschallbelastung

Nach einer Impulsschallbelastung mit zehn aufeinanderfolgenden Impulsen der Intensität von 153 dB SPL zeigen sich bei allen Versuchstieren Veränderungen der Amplitudenkartierungen. Maximale und minimale Potentialauslenkungen verlagern sich und sind demzufolge über anderen Elektroden erkennbar.

Die Zeitdauer bis zum Eintritt dieser Veränderungen ist individuell verschieden und reicht von 5 min nach der Impulsschallbelastung (also sofort bei der ersten Messung) bis 60 min nach der Impulsschallbelastung.

Auch die Stärke der Veränderungen ist bei den einzelnen Versuchstieren unterschiedlich. Während bei Versuchstier Nr. 2 die Amplitudenkartierungen sehr stark und länger andauernd von denen vor Lärm abweichen, sind bei Versuchstier Nr. 5 nur ganz leichte Verlagerungen der Amplitudenmaxima bei Testtonintensitäten von 50 dB SPL und 60 dB SPL zu verzeichnen. Die Amplitudenkartierungen bei der Testtonintensität von 70 dB SPL verändern sich nicht.

In Tabelle 1 wird der Zeitgang der Veränderungen der Amplitudenkartierungen bzw. der Restitution aller drei Versuchstiere verglichen.

Im Zeitverlauf nach der Impulsschallbelastung wird bei allen Versuchstieren eine Restitution sichtbar. Der Zeitgang der Restitution ist für die Versuchstiere fast identisch. Erste Rückbildungstendenzen sind schon einen Tag nach der Impulsschallbelastung nachweisbar. Spätestens am dritten Tag nach der Impulsschallbelastung sind die Amplitudenkartierungen aller Versuchstiere vollständig restituiert und ändern sich bis zum Ende der Versuchsserie nicht mehr. Die restituierten Amplitudenkartierungen gleichen den Amplitudenkartierungen vor Impulsschallbelastung, das heißt maximale und minimale Amplituden sind an denselben Elektroden ableitbar wie vor der Applikation von Impulsschall.

Tab. 1 :

Darstellung des Zeitganges der Verlagerungen der Amplitudenmaxima und -minima in den Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex und deren Restitution nach einer Impulsschallbelastung mit 10 Impulsen der Intensität von 153 dB SPL. Verglichen werden die Amplitudenkartierungen aller drei Versuchstiere für die Teststimulusintensitäten 50 dB SPL, 60 dB SPL und 70 dB SPL.

	Zeit nach Impulsschallbelastung		
	Versuchstier Nr. 1	Versuchstier Nr. 2	Versuchstier Nr. 5
erste Veränderung der Amplitudenkartierungen	60 min	5 min	30 min
stärkste Veränderung der Amplitudenkartierungen	120 min	120 min	120 min
Beginn der Restitution	1 Tag	1 Tag	1 Tag
vollständige Restitution	2 Tage	3 Tage	2 Tage

In den Abbildungen 14-21 werden die Veränderungen der Amplitudenkartierungen und deren Restitution im Zeitgang nach der Impulsschallbelastung an einem Kaninchen gezeigt (vgl. Amplitudenkartierung vor Impulsschallbelastung in Abb. 32, Ausklappseite). Dieses Kaninchen steht als repräsentatives Beispiel für alle Versuchstiere.

Während vor Impulsschallbelastung die Amplitudenkartierungen der abgeleiteten EP gleich und unabhängig von verschiedenen Testtonintensitäten darstellbar waren, ist bei den Veränderungen der Amplitudenkartierungen nach Impulsschallbelastung und der

daraufliegenden Restitution sehr wohl eine Abhängigkeit von den Intensitäten der akustischen Reize nachweisbar. Die Abhängigkeit der Amplitudenkartierungen von den Testtonintensitäten bezieht sich sowohl auf die Stärke als auch auf den zeitlichen Verlauf der Aktivitätsverlagerungen. Der zeitliche Verlauf der ersten Veränderungen nach Impulsschallbelastung bei verschiedenen Testtonintensitäten wird in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2:

Darstellung des Zeitgangs der ersten Veränderungen der Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex nach Impulsschallbelastung in Abhängigkeit von akustischer Reizung mit verschiedenen Testtonintensitäten (50 dB SPL, 60 dB SPL und 70 dB SPL).

	Erste Veränderung der Amplitudenkartierungen nach Impulsschallbelastung		
Testtonintensität	Versuchstier Nr. 1	Versuchstier Nr. 2	Versuchstier Nr. 5
50 dB SPL	60 min	5 min	30 min
60 dB SPL	120 min	120 min	60 min
70 dB SPL	120 min	120 min	keine Veränderung

Die ersten Veränderungen in den Amplitudenkartierungen zeigen sich bei allen drei Versuchstieren nach Reizung mit Testtönen der niedrigsten Intensität von 50 dB SPL. Spätestens 120 min nach Impulsschallbelastung werden auch Bewegungen in den Amplitudenkartierungen nach Testtönen mit höheren Intensitäten von 60 dB SPL und 70 dB SPL sichtbar.

Ein gutes Beispiel, um den Einfluß der Testtonintensitäten auf die Stärke der Mapvariationen zu demonstrieren, bietet das Versuchstier Nr. 5. Die Amplitudenkartierung

nach Testtönen mit 50 dB SPL zeigt 60 min nach Impulsschallbelastung statt einem Amplitudenmaximum jetzt zwei Amplitudenmaxima, es ist in seiner Flächenstruktur verändert. Nach Testtönen der Intensität von 60 dB SPL wird nur eine leichte Bewegung in den Amplitudenkartierungen angedeutet, und die Amplitudenkartierungen nach akustischen Reizen mit 70 dB SPL bleiben vom Impulsschall unbeeinflusst.

Tab. 3:

Darstellung des Zeitgangs der Restitution der Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex nach Impulsschallbelastung in Abhängigkeit von akustischer Reizung mit Testtönen verschiedener Intensitäten (50 dB SPL, 60 dB SPL, 70 dB SPL).

** diese Amplitudenkartierungen bleiben durch Impulsschallbelastung unbeeinflusst, deshalb auch keine Aussage über die Restitution

	Restitution der Amplitudenkartierungen nach Impulsschallbelastung		
Testtonintensität	Versuchstier Nr. 1	Versuchstier Nr. 5	Versuchstier Nr. 2
50 dB SPL	2 Tage	2 Tage	3 Tage
60 dB SPL	1 Tag	1 Tag	2 Tage
70 dB SPL	1 Tag	**	3 Tage

Je niedriger die Intensität der Testtöne gewählt wird, desto stärker differieren die Amplitudenkartierungen der EP von denen vor der Impulsschallbelastung und desto früher treten erste Veränderungen in den Amplitudenkartierungen nach der Impulsschallbelastung auf (siehe Tabelle 2).

Der zeitliche Ablauf der Restitution, die in den Amplitudenkartierungen deutlich wird, verläuft fast spiegelbildlich zur Ausbildung der Amplitudenminderung.

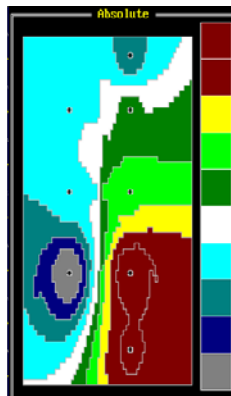
Amplitudenkartierungen nach akustischer Reizung mit Testtönen niedriger Intensitäten gleichen später denen vor Impulsschallbelastung als die Amplitudenkartierungen nach Testtönen mit hohen Intensitäten (siehe Tabelle 3).

Eine Ausnahme bilden die Amplitudenkartierungen nach Testtönen mit 70 dB SPL des Versuchstieres Nr. 2, welche einen Tag später restituieren als die Amplitudenkartierungen nach Testtönen der Intensität von 60 dB SPL.

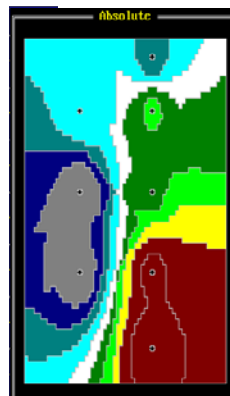
In Tabelle 3 wird der Zeitgang der Restitution der Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex nach Impulsschallbelastung in Abhängigkeit von akustischer Reizung mit Testtönen verschiedener Intensitäten (50 dB SPL, 60 dB SPL, 70 dB SPL) dargestellt.

Nach vollzogener Restitution verändern sich die Amplitudenkartierungen in Abhängigkeit von der Intensität der akustischen Reize nicht.

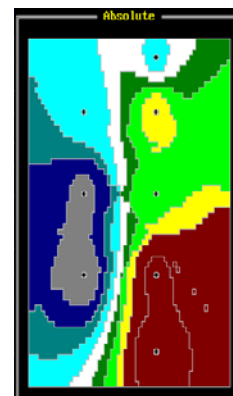
Versuchstier Nr. 1 nach Impulsschallbelastung



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL

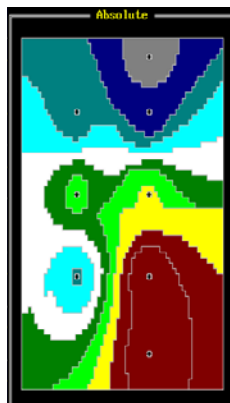


Testtonintensität
70 dB SPL

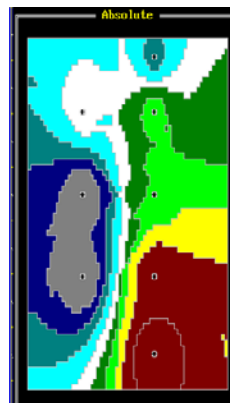
5 min

Abb. 14:

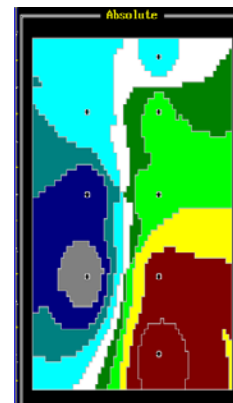
Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr. 1, fünf min nach Impulsschallbelastung mit 10 Impulsen der Intensität von 153 dB SPL. Die Amplitudenkartierungen nach Reizung mit Testtönen aller gewählten Intensitäten gleichen denen vor Impulsschallbelastung (Normalbild zum Vergleich in Abb. 32, Ausklappseite).



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL

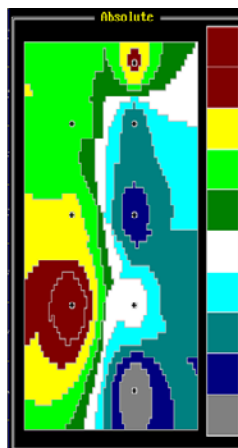


Testtonintensität
70 dB SPL

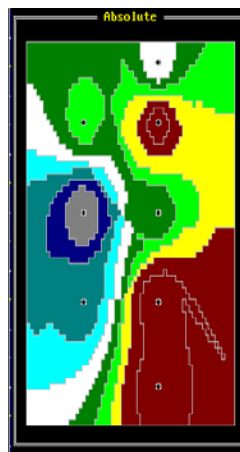
30 min

Abb. 15:

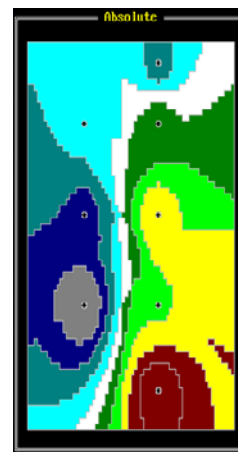
Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr. 1, 30 min nach Impulsschallbelastung. Nur bei der Testtonintensität von 50 dB SPL hat sich das Amplitudenmaximum von Elektrode 3 auf Elektrode 4 verlagert.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL



Testtonintensität
70 dB SPL

60 min

Abb. 16:

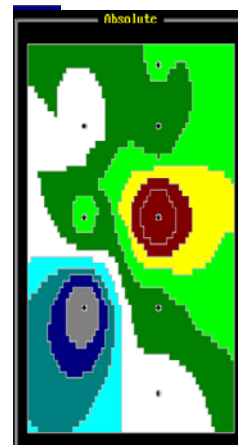
Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr. 1, 60 min nach Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierung bei der Testtonintensität von 50 dB SPL ist sehr stark verändert, Amplitudenminima und -maxima sind über anderen Elektroden abzuleiten als vor Impulsschallbelastung. Bei der Testtonintensität von 60 dB SPL ist nur eine gering größere Ausbreitung des Amplitudenmaximums zu erkennen, während sich die Amplitudenkartierung bei der Testtonintensität von 70 dB SPL nicht verändert hat.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL



Testtonintensität
70 dB SPL

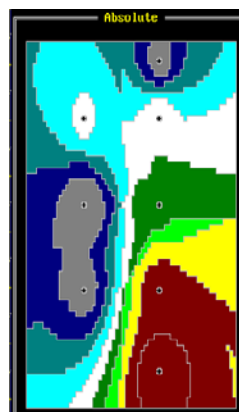
120 min

Abb. 17:

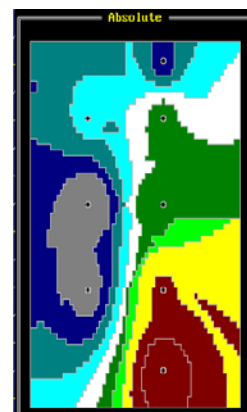
Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr. 1, 120 min nach Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierungen nach akustischer Reizung mit allen drei Testtonintensitäten zeigen eine starke Beeinflussung durch den Impulsschall.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL

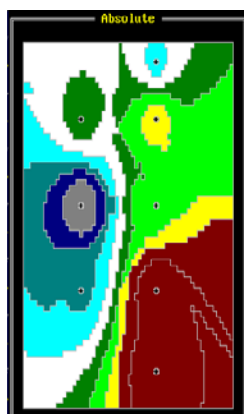


Testtonintensität
70 dB SPL

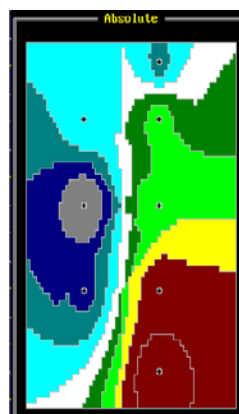
1 Tag

Abb. 18:

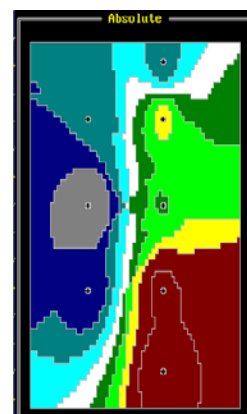
Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr. 1, einen Tag nach Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierung nach akustischer Reizung mit Testtönen der Intensität von 50 dB SPL ist noch verändert, während die Amplitudenkartierungen bei Reizung mit Testtonintensitäten von 60 dB SPL und 70 dB SPL schon restituieren.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL

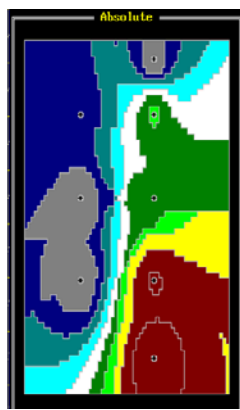


Testtonintensität
70 dB SPL

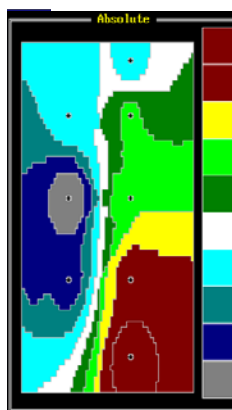
2 Tage

Abb. 19:

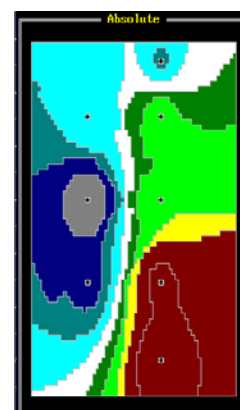
Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr. 1, zwei Tage nach Impulsschallbelastung. Ab diesem Tag ist in den Amplitudenkartierungen aller Testtonintensitäten die Restitution nachweisbar, die Amplitudenkartierungen gleichen denen vor Impulsschallbelastung und ändern sich bis zum letzten Versuchstag nicht mehr.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL

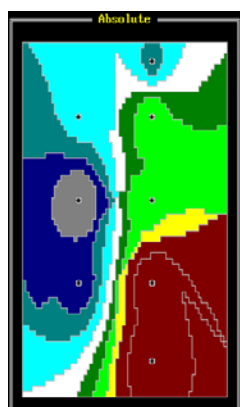


Testtonintensität
70 dB SPL

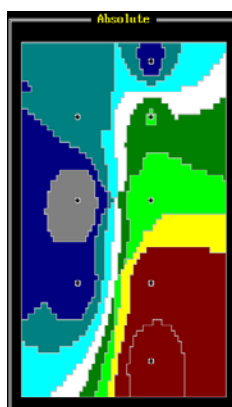
3 Tage

Abb. 20:

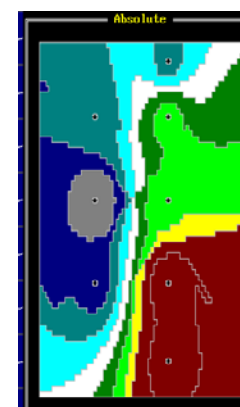
Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr. 1, drei Tage nach Impulsschallbelastung.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL



Testtonintensität
70 dB SPL

41 Tage

Abb. 21:

Amplitudenkartierungen vom Auditiven Cortex des Versuchstieres Nr. 1, einundvierzig Tage nach Impulsschallbelastung.

4. 2. 2. Amplitudenkartierungen aus dem Hippokampus nach Impulsschallbelastung

Nach einer Impulsschallbelastung mit 10 Impulsen der Intensität von 153 dB SPL können in den Amplitudenkartierungen der aus dem Hippokampus abgeleiteten EP von drei Versuchstieren Veränderungen festgestellt werden.

Nur bei Versuchstier Nr. 5 ist in den Amplitudenkartierungen keine Beeinflussung durch die Impulsschallapplikation zu verzeichnen. Während der gesamten Versuchszeit werden bei diesem Tier maximale und minimale Amplituden über den gleichen Elektroden abgeleitet.

Bei den zuerst genannten Versuchstieren äußert sich eine Schädigung der Aufnahme und Verarbeitung von akustischen Reizen durch den Impulsschall in der Veränderung der Amplitudenkartierungen. Erste Störungen zeigen sich in den Amplitudenkartierungen des Hippokampus etwas früher (5-30 min nach Impulsschallbelastung) als in den Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex (5-60 min nach Impulsschallbelastung).

In Tabelle 4 wird der Zeitgang der Veränderungen der Amplitudenkartierungen bzw. der Restitution nach Impulsschallbelastung aller Versuchstiere verglichen.

Der Beginn und die Stärke der Veränderungen der Amplitudenkartierungen sind individuell verschieden. So setzen bei Versuchstier Nr. 4 sofort (fünf Minuten nach Impulsschallbelastung) die Verlagerungen der positiven und negativen Potentialauslenkungen auf andere Elektroden ein und herrschen außerordentlich stark und lange vor, während sie sich bei Versuchstier Nr. 1 erst 30 Minuten nach dem Schallereignis leicht andeuten und insgesamt auch weniger ausgeprägt erscheinen.

Nach Ablauf einer bestimmten Zeitspanne sind bei allen Versuchstieren Restitutionsvorgänge nachweisbar.

Der Beginn der Erholungsprozesse und auch der Zeitpunkt der vollständigen Rückbildung der Veränderungen der Amplitudenkartierungen variieren bei den einzelnen Versuchstieren. Insgesamt kann jedoch die Aussage getroffen werden, daß in den Amplitudenkartierungen des Hippokampus später eine vollständige Restitution sichtbar wird (7-17 Tage nach der Impulsschallapplikation) als in denen des Auditiven Cortex (2-3 Tage nach Impulsschallbelastung).

Nach der abgelaufenen Restitution ändern sich die Amplitudenkartierungen bis zum letzten Versuchstag nicht mehr, sie gleichen denen vor Impulsschallbelastung.

Tab. 4:

Darstellung des Zeitgangs der Verlagerungen der Amplitudenmaxima und -minima in den Amplitudenkartierungen des Hippokampus und deren Restitution nach einer Impulsschallbelastung mit 10 Impulsen der Intensität von 153 dB SPL. Verglichen werden die Amplitudenkartierungen aller Versuchstiere.

	Zeit nach Impulsschallbelastung			
	Versuchstier Nr. 1	Versuchstier Nr. 3	Versuchstier Nr. 4	Versuchstier Nr. 5
erste Veränderung der Amplitudenkartierungen	30 min	5 min	5 min	keine
stärkste Veränderung der Amplitudenkartierungen	120 min	60 min	5 min	keine
Beginn der Restitution	1 Tag	1 Tag	8 Tage	keine
vollständige Restitution	7 Tage	7 Tage	17 Tage	keine

In Abbildung 22-29 werden die Veränderungen der Amplitudenkartierungen und deren Restitution im Zeitgang nach Impulsschallbelastung an einem Kaninchen gezeigt (vgl. Amplitudenkartierung vor Impulsschallbelastung in Abb. 33, Ausklappseite). Dieses Kaninchen steht als repräsentatives Beispiel für alle Versuchstiere.

Wie schon bei den Auswertungen der Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex festgestellt wurde, so kann auch beim Hippokampus eine Abhängigkeit der Veränderungen der Amplitudenkartierungen und der anschließenden Restitution von der Intensität der

Testtöne nach der Impulsschallapplikation festgestellt werden. Auch hier bezieht sich diese Abhängigkeit sowohl auf die Stärke als auch auf den zeitlichen Verlauf der Aktivitätsverlagerungen.

In Tabelle 5 wird der Zeitgang bis zur ersten Veränderung der Amplitudenkartierungen des Hippokampus nach Impulsschallbelastung in Abhängigkeit von akustischer Reizung mit verschiedenen Testtonintensitäten dargestellt.

Tab. 5:

Darstellung des Zeitgangs der Veränderungen der Amplitudenkartierungen des Hippokampus nach Impulsschallbelastung, bei akustischer Reizung mit verschiedenen Testtonintensitäten von 50 dB SPL, 60 dB SPL und 70 dB SPL.

Testtonintensität in dB SPL	Zeit bis zur ersten Veränderung der Amplitudenkartierungen nach Impulsschallbelastung			
	Versuchstier Nr. 1	Versuchstier Nr. 3	Versuchstier Nr. 4	Versuchstier Nr. 5
50	30 min	5 min	5 min	keine
60	60 min	5 min	5 min	keine
70	60 min	30 min	5 min	keine

Je niedriger die Intensität der Testtöne gewählt wird, desto zeitiger können Differenzen in den Amplitudenkartierungen beobachtet werden. So sind Veränderungen des Map nach der Testtonintensität von 50 dB SPL des Versuchstieres Nr. 1 schon 30 min nach der Impulsschallbelastung nachweisbar, während die Amplitudenkartierungen nach Testtonintensitäten von 70 dB SPL erst 60 min nach dem Impuls Differenzen zeigen. Ähnlich verhält sich Versuchstier Nr. 3. Bei Versuchstier Nr. 4 weisen bereits 5 min nach

der Applikation des Impulsschalls die Amplitudenkartierungen aller Intensitäten maximale Störungen auf.

Tab. 6:

Darstellung des Zeitgangs der Restitution der Amplitudenkartierungen des Hippokampus nach Impulsschallbelastung in Abhängigkeit von akustischer Reizung mit verschiedenen Testtonintensitäten (50 dB SPL, 60 dB SPL und 70 dB SPL).

	Restitution der Amplitudenkartierungen nach Impulsschallbelastung			
Testtonintensität in dB SPL	Versuchstier Nr. 1	Versuchstier Nr. 3	Versuchstier Nr. 4	Versuchstier Nr. 5
50	7 Tage	7 Tage	17 Tage	entfällt
60	2 Tage	1 Tag	11 Tage	entfällt
70	1 Tag	1 Tag	8 Tage	entfällt

Je höher die Intensität der Testtöne gewählt wird, desto geringer sind die Veränderungen der Amplitudenkartierungen nach Impulsschallbelastung. Besonders deutlich wird diese Aussage bei der Auswertung der Versuche des Tieres Nr. 1. Nach akustischer Reizung mit einer Testtonintensität von 50 dB SPL sind ab 60 min bis 3 Tage nach Impulsschallapplikation Amplitudenminima und -maxima stets über anderen Elektroden ableitbar. Erfolgt die akustische Reizung mit Testtönen der Intensität von 70 dB SPL, so ist lediglich in dem Map 120 min nach dem Schallereignis die Verteilung von Amplitudenmaxima gravierend verändert.

Auf den zeitlichen Verlauf der Erholungsprozesse hat die Intensität der Testtöne einen entscheidenden Einfluß.

Die Abhängigkeit der Restitution von der Testtonintensität wird in Tabelle 6 dargestellt.

Bei allen Versuchstieren kann eindeutig nachgewiesen werden, daß die Restitution in den Amplitudenkartierungen um so eher sichtbar wird, je größer die Intensität der applizierten akustischen Reize gewählt wird.

Nach vollzogener Restitution bleiben die Amplitudenkartierungen durch akustische Reizung mit verschiedenen Testtönen unbeeinflußt.

Versuchstier Nr. 4 nach Impulsschallbelastung



Testtonintensität
50 dB SPL

Testtonintensität
60 dB SPL

Testtonintensität
70 dB SPL

Abb. 22:

Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstiers Nr. 4, fünf min nach Impulsschallbelastung. Sofort nach dem Schallereignis sind die Amplitudenkartierungen aller Testtonintensitäten stark verändert (Normalbild zum Vergleich in Abb. 33, Ausklappseite).

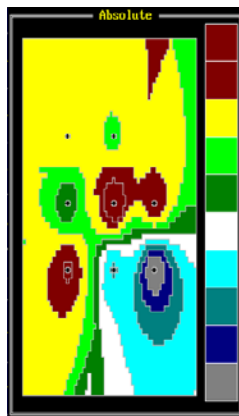
Testtonintensität
50 dB SPL

Testtonintensität
60 dB SPL

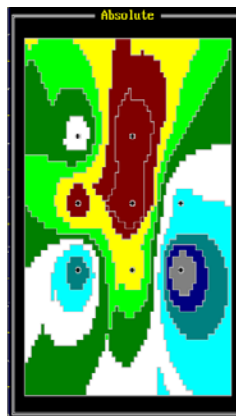
Testtonintensität
70 dB SPL

Abb. 23:

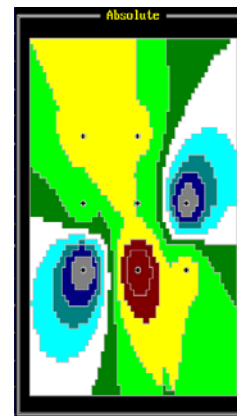
Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstieres Nr. 4, sechzig min nach Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierungen aller Testtonintensitäten differieren von denen vor Impulsschallbelastung.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL



Testtonintensität
70 dB SPL

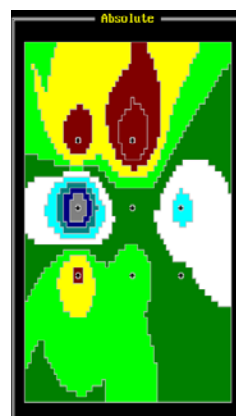
1 Tag

Abb. 24:

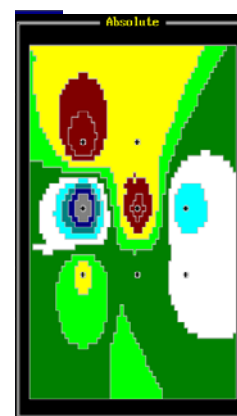
Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstieres Nr. 4, einen Tag nach Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierungen aller Testtonintensitäten sind zu denen vor Impulsschallbelastung verändert.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL



Testtonintensität
70 dB SPL

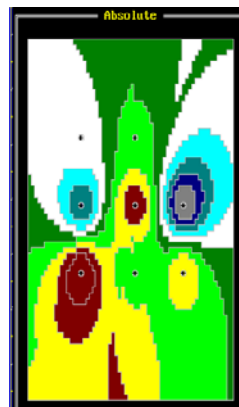
3 Tage

Abb. 25:

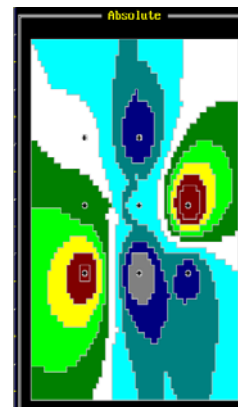
Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstieres Nr. 4, drei Tage nach Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierungen aller Testtonintensitäten sind im Vergleich zu denen vor Impulsschallbelastung verändert.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL

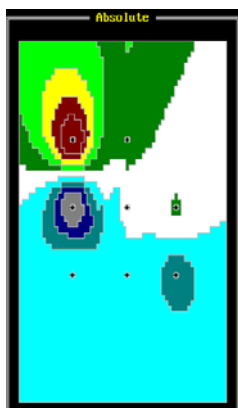


Testtonintensität
70 dB SPL

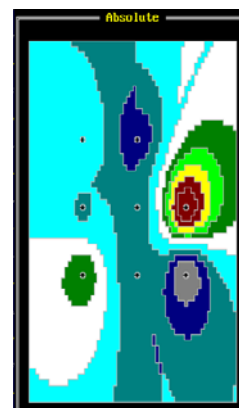
8 Tage

Abb. 26:

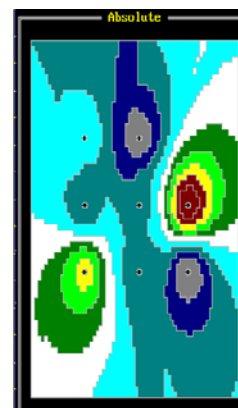
Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstieres Nr. 4, acht Tage nach Impulsschallbelastung. Während die Amplitudenkartierungen der Testtonintensitäten von 50 dB SPL und 60 dB SPL noch Differenzen zu denen vor Impulsschallapplikation aufweisen, ist die Amplitudenkartierung der Testtonintensität von 70 dB SPL schon restituiert.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL

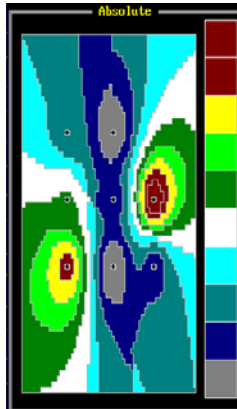


Testtonintensität
70 dB SPL

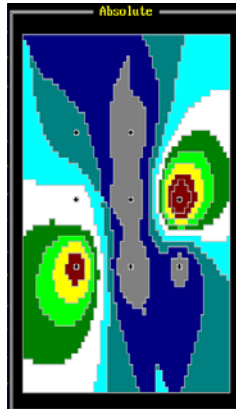
11 Tage

Abb. 27:

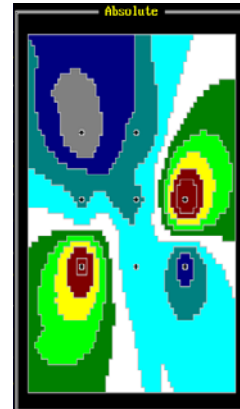
Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstieres Nr. 4, elf Tage nach Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierung bei 50 dB SPL ist noch verändert, in den Amplitudenkartierungen bei 60 dB SPL und 70 dB SPL ist eine Restitution bereits sichtbar.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL

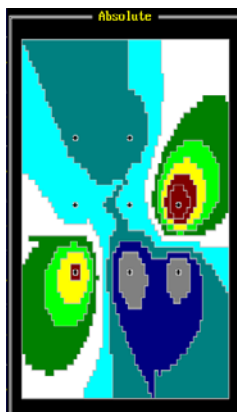


Testtonintensität
70 dB SPL

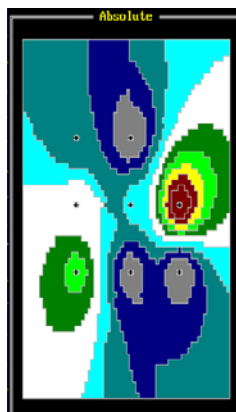
17 Tage

Abb. 28:

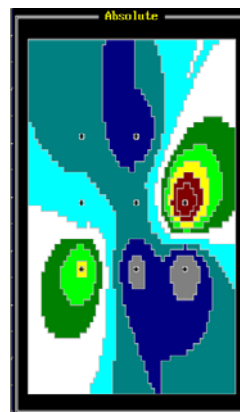
Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstieres Nr. 4, siebzehn Tage nach Impulsschallbelastung. Ab diesem Versuchstag sind die Amplitudenkartierungen aller Testtonintensitäten vollständig restituiert, sie gleichen denen vor der Impulsschallbelastung und ändern sich bis zum letzten Versuchstag nicht mehr.



Testtonintensität
50 dB SPL



Testtonintensität
60 dB SPL



Testtonintensität
70 dB SPL

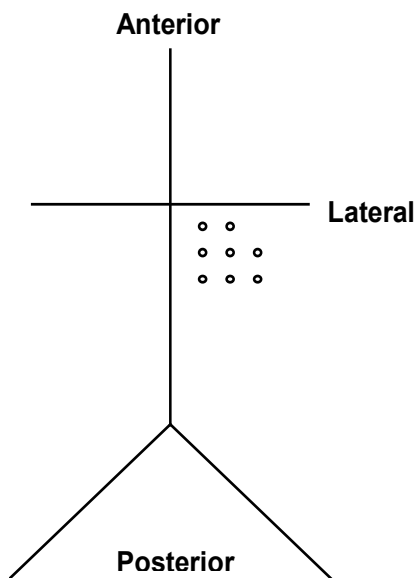
31 Tage

Abb. 29

Amplitudenkartierungen vom Hippokampus des Versuchstieres Nr. 4, einunddreißig Tage nach Impulsschallbelastung.

A) Elektrodensitz im Hippokampus

B) Nummerierung der Hippokampuselektroden



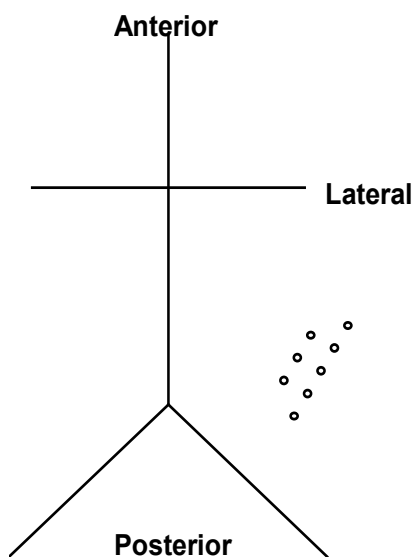
1	2	
3	4	5
6	7	8

Abb. 30:

Dargestellt ist die Lage der Hippokampuselektroden zu den Schädelnähten des Kaninchens
Koordinaten: Lateral 3,0-7,0 ; AP 2,5-6,5 ; Tiefe 6,8-9,0

A) Elektrodensitz im Auditiven Cortex

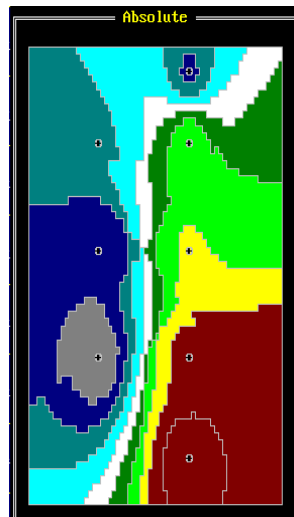
B) Nummerierung der Elektroden des
Auditiven Cortex



	4
1	5
2	6
3	7
	8

Abb. 31:

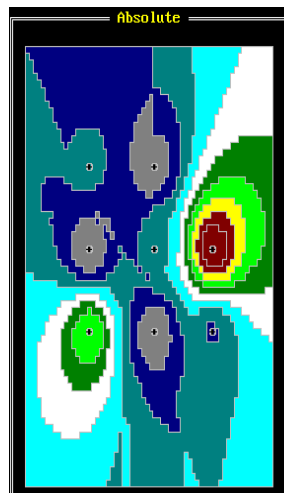
Dargestellt ist die Lage der Elektroden des Auditiven Cortex zu den Schädelnähten des Kaninchens. Koordinaten: Lateral 6-15; AP 6-14



Auditiver Cortex

Abb. 32:

Amplitudenkartierung des Auditiven Cortex, abgeleitet vom Versuchstier Nr. 1, vor Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierungen vor Impulsschallbelastung gleichen einander an allen Tagen und sind unabhängig von der Testtonintensität.



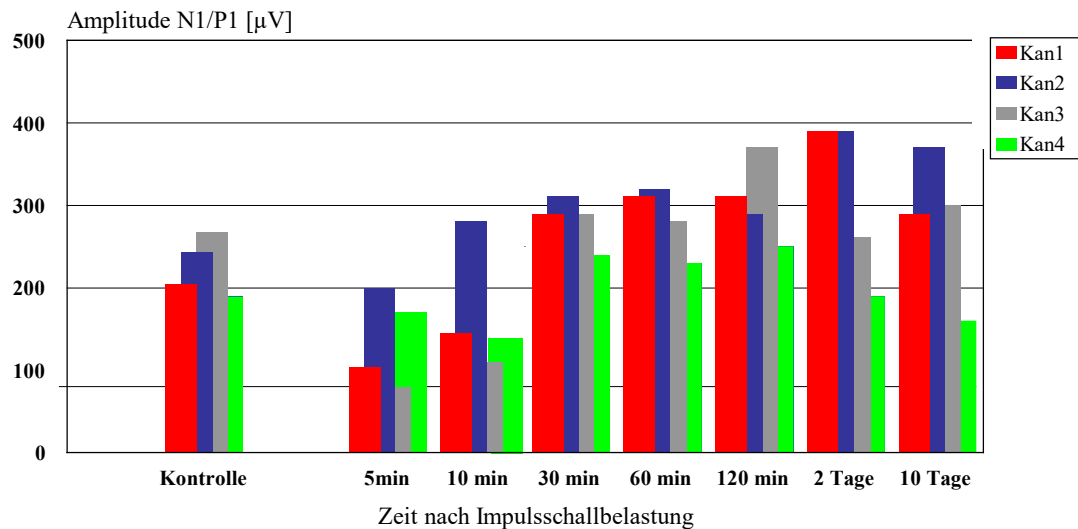
Hippokampus

Abb. 33:

Amplitudenkartierung des Hippokampus, abgeleitet vom Versuchstier Nr. 4, vor Impulsschallbelastung. Die Amplitudenkartierungen vor der Impulsschallbelastung gleichen einander an allen Tagen und sind unabhängig von der Testtonintensität.

4. 3. Darstellung der Veränderung der P1/N1-Amplitude

AEP – Hippokampus nach Impulsschallbelastung



AEP – Auditiver Cortex nach Impulsschallbelastung

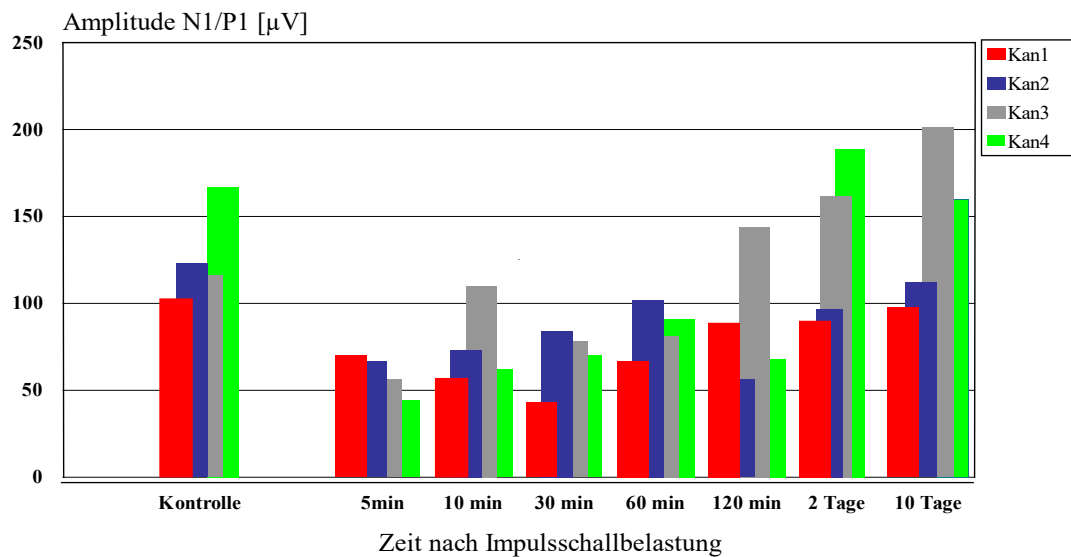


Abb. 34:

Säulendiagramm von AEP als P1/N1-Differenz bei vier Versuchstieren mit Darstellung der Amplitudenveränderungen im Hippokampus (oben) und über dem Auditiven Cortex (unten) vor und nach einer Belastung mit 10 Impulsen zu je 153 dB SPL. Für das Diagramm wurden die jeweils größten AEP-Amplituden (Kontrollwerte) bei jedem Tier ausgewählt.

Die klassische Methode der Auswertung der Amplitudenveränderungen akustisch evozierter Potentiale (AEP gemessen als P1/N1-Differenz) (Abb.34) zeigt im Vergleich der Versuchstiere, daß im Hippokampus unmittelbar nach einer Impulsschallbelastung stets eine Amplitudenminderung auftrat. Es konnten jedoch bereits 10 min nach dem Schallereignis erste Amplitudenvergrößerungen über das Niveau der Kontrollwerte beobachtet werden. Im Zeitbereich von 30 min bis 120 min nach dem Schallereignis waren die Amplituden bei allen Tieren vergrößert. Bei Kaninchen 4 nahmen die AEP in ihren Amplituden im Zeitbereich von 2 bis 10 Tagen nach dem Schallereignis bis zum Kontrollwert ab.

Die gleichzeitig über dem Auditiven Cortex registrierten AEP zeigen ein anderes Muster der Veränderungen, welches aber auch innerhalb der Tiergruppe einheitlich bleibt. Hier sind im Zeitbereich von 5 min bis 60 min alle AEP in ihren Amplituden vermindert, nach 120 min ist eine Restitution bei einem Tier erkennbar (Kaninchen 3), die auch 2 und 10 Tage nach dem Schallereignis das Niveau der Kontrollwerte überschreitet. Bei den übrigen Tieren erreichen die Amplituden das Niveau der Kontrollwerte.

4. 4. Darstellung der Intensitätskennlinien

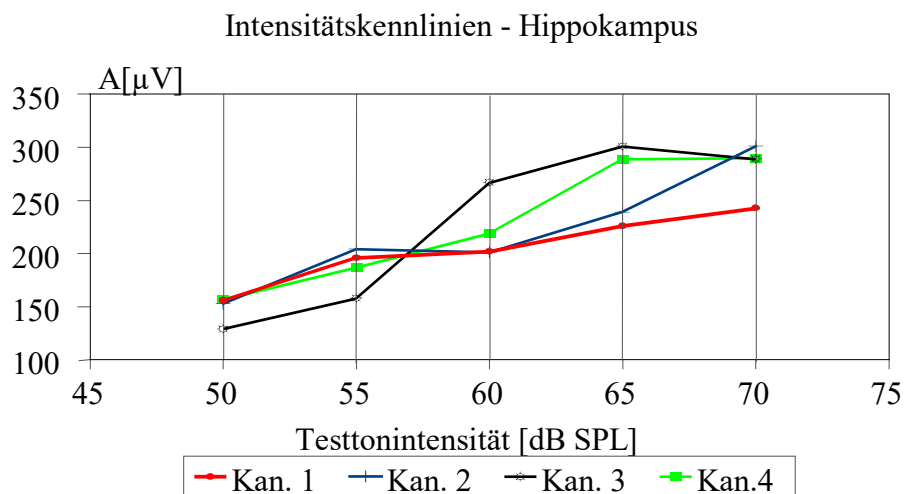
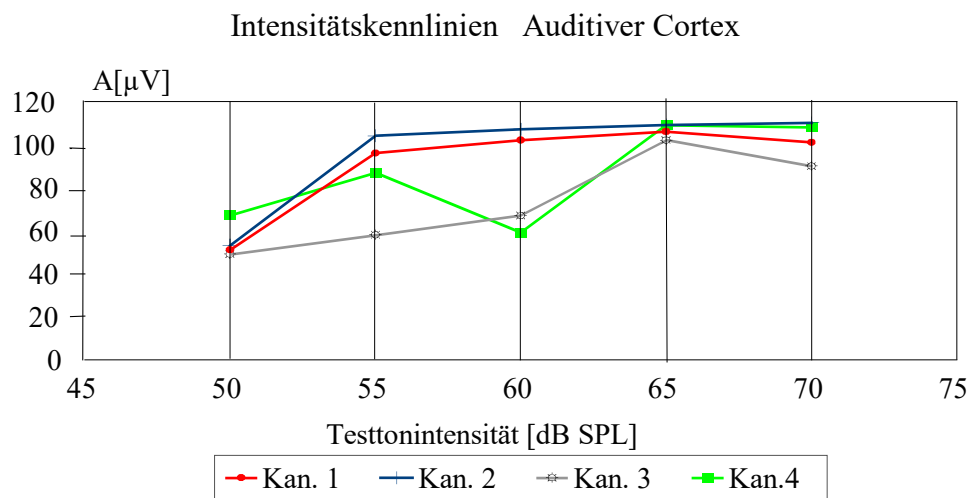


Abb.35:

Darstellung der Veränderung der Intensität des AEP (Abszisse) bei schrittweiser Erhöhung der Intensität der Testtöne (Ordinate) von 50 dB SPL auf 70 dB SPL, die Frequenz der Testtöne beträgt 4 kHz.

Von jedem Versuchstier wird die Intensitätskennlinie des AEP der Elektrode mit den deutlichsten evozierten Potentialen gezeigt.

5. Diskussion

a) Meßprogramm und Versuchstiere

Impulslärmbelastung kommt in zahlreichen Berufen, dem Militärwesen und teilweise im Freizeitverhalten des Menschen vor. In der Regel sind wache Personen betroffen, arbeitsmedizinische Untersuchungen während produktiver Tätigkeiten (DIEROFF, 1976) belegten, daß gehörschützende Maßnahmen häufig nicht genutzt werden.

Um bei den Versuchen realen Bedingungen so nahe wie möglich zu kommen und um später auch auf Schädigungen des menschlichen Gehörs auf Impulsschall Bezug nehmen zu können, war es notwendig, die Experimente an wachen Tieren vorzunehmen. Außerdem wurden von HULTCRANTZ et al. (1979) Ergebnisse veröffentlicht, nach denen durch Anästhetika und Narkotika der cochleäre Blutfluß beeinflußt wird. RUBENSTEIN et al. (1976) weisen auf eine Verringerung des Schädigungsgrades der Haarzellen hin, am Meerschweinchen vermindert eine Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht Nembutal den Haarzellschaden bei Dauerlärm (4 kHz, 120 dB SPL, 2 Stunden Exposition) auf 25% im Vergleich zu beschallten Tieren unter Normalbedingungen.

Für die Versuche wurden nur einjährige, männliche Kaninchen mit einem Gewicht von 4-5 kg verwendet. Somit wurde mit einer geschlechts- und altershomogenen Versuchsgruppe gearbeitet.

Es war möglich, auf Erfahrungen bei vorausgegangenen Versuchen im Institut zurückzugreifen (RICHTER und BIEDERMANN et al. 1986, 1987, 1980 und 1992, EMMERICH et al. 1982, 1987, 1990, 1993).

Die Versuche wurden an frei beweglichen Tieren durchgeführt.

Durch eine lärmgedämpfte Versuchskammer konnten unerwünschte akustische Einflüsse aus der Umgebung vermindert werden. Zugleich schützte die Kammer die Untersucher vor der Einwirkung des Impulsschalls.

Die Durchführung der Versuche erfolgte nur bei ruhiger und ausgeglichener Aktivitätslage der Tiere. Die Atemfrequenz war ein Parameter für eventuelle Verängstigung der Kaninchen.

Besonders wichtig bei der Versuchsdurchführung war die Konstanz der Testtöne. Deshalb mußten der Standort des Tieres zum Lautsprecher, die Gegenstände in der schallgedämpften Kammer und die physikalischen Parameter der Testtöne konstant gehalten werden. In vorausgegangenen Experimenten scheiterte der Versuch der direkten

Ankopplung der Testtöne über ein Schlauchsystem an das Kaninchenohr an wachen Tieren, da sie sich durch Kopfbewegung dagegen zur Wehr setzten (EMMERICH, 1993).

Durch die Gewöhnung an die Versuchsbedingungen, das Arbeiten der stets gleichen Untersucher und die Wahl konstanter Meßzeiten und -dauer war es möglich, Orientierungsreaktionen der Tiere auf ein Mindestmaß zu beschränken.

Natürlich waren Störungen bei den EP-Ableitungen durch Muskelaktionen, besonders der Ohrmuskulatur und der Nackenmuskulatur, unvermeidbar. Diese Störungen konnten bereits während des Versuches festgestellt werden. Nichtauswertbare EEG-Aufzeichnungen wurden verworfen, und die Messung wurde wiederholt.

Um möglichst wenige Tiere den Versuchen aussetzen zu müssen, wurden den ersten beiden Versuchstieren sowohl Elektroden über dem Auditiven Cortex als auch in den Hippokampus implantiert. Dies hatte jedoch eine längere OP-Dauer zur Folge. Um die Operationsdauer zu verkürzen, und die Anästhetikabelastung der Kaninchen zu verringern, bekamen alle weiteren Versuchstiere entweder Elektroden über dem Auditiven Cortex oder in den Hippokampus implantiert.

Mit den verwendeten Elektroden (Widerstand $< 15 \text{ k}\Omega$ und Spitzendurchmesser $100 \mu\text{m}$) konnten die EP nur als Summenpotentiale abgeleitet werden. Wenn kleinere Neuronengruppen erfaßt werden sollen, sind verbesserte hochohmige Elektroden nötig.

Die postoperative Fortsetzung der Versuche mit den einzelnen Tieren richtete sich nach deren individuellen klinischen Zustand. Deshalb ergaben sich Unterschiede von bis zu vier Tagen im postoperativen Versuchsbeginn (14. bis 18. postoperativer Tag).

b) Mapping – Technik

In der vorliegenden Arbeit wurden die an den Elektroden gemessenen Potentiale in Form von Amplitudenkartierungen über einer bestimmten Fläche dargestellt. Im Vergleich zur einfachen EP-Beschreibung, welche sich jeweils nur auf den Punkt der ableitenden Elektrode bezieht, ist diese Form der Auswertung für die hier zu bewältigende Aufgabenstellung informativer. Durch die flächige Darstellung wird eine übersichtlichere Veranschaulichung der Ergebnisse erzielt. Die Verschiebung von minimalen und maximalen Amplitudenwerten über dem Meßgebiet wird deutlicher und schneller erkennbar. Es besteht jedoch der Nachteil, daß ein Map nur zu einem definierten Zeitpunkt des EP eine Aussage zuläßt, während das EP als Zeitreihe kontinuierliche Amplitudenaussagen ermöglicht. Für die geschilderte Versuchsthematik hat sich die Map-

Technik jedoch als besonders geeignet gezeigt, da Veränderungen der Polarisierung von Hirnarealen in einfacher Form wiedergegeben werden und besonders anschaulich zu Vergleichszwecken genutzt werden können. STARR und FARLEY stellten bereits 1983 Komponenten- und Amplitudenverteilungen von AEP mit Hilfe von Amplitudenkartierungen dar. Sie unterschieden jedoch vorerst nur zwischen Gebieten mit positiven und negativen Ladungen, ohne Abstufungen vorzunehmen.

Daß das Amplitudenmapping durchaus aktuell ist, demonstrierten unter anderem LAKATOS et al. 1998, welche mit Hilfe von Amplitudenkartierungen zeigten, daß die tonotopische Repräsentation von akustischen Stimuli im Auditorischen Cortex durch ERP-Komponenten reflektiert wird. Dazu verwendeten sie eine epidurale Elektrodenmatrix, die sie über dem Auditiven Cortex der Katze implantierten. Die Ableitungen wurden als Amplitudenkartierungen dargestellt.

PINCZE et al. untersuchten 1998 mit der gleichen Methode den Ursprung der mismatch negativity und ihre Beziehung zu tonotopisch frühen Komponenten bei wachen Katzen über dem Auditorischen Cortex.

Daß elektrische Intracorticale Mikrostimulation eine schnelle Änderung von corticalen Amplitudenkartierungen induziert und eine schnelle corticale Reorganisation bewirkt, stellten MALDONADO und GERSTEIN 1996 in ähnlicher Weise, mit Hilfe von Frequenzmaps, dar.

Bei der Verwendung von Amplitudenkartierungen als Hilfsmittel zur Auswertung ist eine quantitative Auswertung von EP-Amplituden möglich, aber mit mehr Aufwand verbunden als bei der einfachen EP-Aufzeichnung. Die Methode eignet sich sehr gut für die qualitative und vergleichende Auswertung, zum Beispiel der Feststellung von Reorganisationen nach afferenter Schädigung, aber auch für die Darstellung der funktionellen Lokalisationen im Gehirn.

In den Amplitudenkartierungen werden die Isopotentiallinien zwischen den Elektroden durch Interpolation mit Hilfe des Computers berechnet. Interpolarisation setzt homogene Widerstände voraus, eine Randbedingung für die Darstellung der Amplitudenkartierungen ist die Konstanz der Leitfähigkeit des Hirngewebes. Würden die über dem Auditiven Cortex implantierten Elektroden auf der Dura aufsitzen, dann wären diese Bedingungen gegeben. Aus folgenden Gründen platzierten wir die Elektroden nicht direkt auf der Dura, sondern auf der Lamina interna der Schädelkalotte:

- um einen besseren Halt der Elektroden zu erreichen,
- zur Verhinderung einer intrakraniellen Infektion,
- um wirklich Oberflächenpotentiale ableiten zu können. Eine genaue Implantation der Elektroden auf der Dura ist mit der verwendeten Methode schwierig, leicht kann Hirngewebe verletzt werden, es resultiert eine Potentialableitung aus verschiedenen Schichten des Auditiven Cortex.

Die Implantationstechnik der Elektroden hatte sich in vorangehenden Versuchen bewährt. Durch den Einsatz von niederohmigen Elektroden und die Nähe zur Dura entstehen keine größeren Abweichungen in der Leitfähigkeit.

Da die Isopotentiallinien durch Interpolation berechnet wurden, ist nicht experimentell belegt, ob zwischen den Elektroden genau die angegebene Polarisierung vorliegt. Dazu müsste der Raum zwischen den Elektroden so klein wie möglich gewählt und demzufolge die Zahl der ableitenden Elektroden erhöht werden.

Bei der von uns verwendeten, vorhandenen und erprobten Technik wurde jede Elektrode separat gesetzt. Dazu war das Bohren von Löchern in die Schädelkalotte notwendig. Aufgrund der Lage des Auditiven Cortex beim Kaninchen konnte die Schädelkalotte lediglich auf einer Fläche von $2 \times 8 \text{ mm}^2$ für die Implantation der Elektroden freigelegt werden, ohne die Motilität der Ohren zu beeinträchtigen. Deshalb war es bei einem Spitzendurchmesser der kortikalen Elektroden von 0,3 mm nicht möglich mehr als 8 Elektroden zu implantieren. Eine Erhöhung der Zahl der Elektroden wäre eventuell durch den Einsatz von feineren Elektroden möglich gewesen. Mit dem verfügbaren Verstärker können nur 8 Elektroden gleichzeitig registriert werden. Es wäre eine sequentielle Ableitung notwendig gewesen, welche die Meßzeit verlängert hätte. Mit der Zunahme der Meßdauer verschlechtert sich jedoch die Adaptation wacher Tiere an die Versuchssituation (WICHER et al., 1994). Zudem war die Fragestellung „Verändert ein Impulstrauma die Amplitudenkartierungen über dem Auditiven Cortex und/oder dem Hippokampus?“ mit dem gewählten Muster von jeweils 8 Elektroden hinreichend zu beantworten.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei weitere Methoden zur Auswertung von akustisch evozierten Potentialen demonstriert. Es wurde die P1/N1-Amplitude des akustisch evozierten Potentials ausgemessen und die Veränderungen dieses Meßwertes bis zu 10 Tage nach Impulsschallbelastung dargestellt. Diese Methode ist vorwiegend für eine quantitative Auswertung anzuwenden. Da die Messungen für jede Elektrode einzeln

stattfinden und dargestellt werden, ist diese Art der Auswertung zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit ungeeignet. Der Aufwand ist viel zu groß und die Übersichtlichkeit geht verloren.

Gleiches gilt für die zweite vorgestellte Methode. Hier wird die Abhängigkeit der AEP-Intensität von den Intensitäten der Testtöne mit Hilfe von Intensitätskennlinien verdeutlicht. Dies gelingt sehr gut. Die Darstellung erfolgt jedoch wieder nur für eine Elektrode jedes Versuchstieres, die mit den deutlichsten evozierten Potentialen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit die gewählte Auswertungsmethode mittels Amplitudenkartierungen den anderen vorgestellten Methoden an Übersichtlichkeit, Aussagekraft und Aufwand deutlich überlegen ist.

c) Impulslärm und Hörbahn

Um Restitutionsverläufe nach Impulsschalleinwirkung sichtbar zu machen und den Einfluß von verschiedenen Testtonintensitäten darzustellen, wurde die Aufzeichnung der Amplitudenkartierungen aus einer spezifischen Struktur des zentralen auditiven Informationsverarbeitungssystems -dem Auditiven Cortex- und aus einer, das auditive System beeinflussenden Struktur -dem Hippokampus- vorgenommen. Die funktionelle Verbindung zwischen dem auditiven System und dem Hippokampus wurde in der Literatur u. a. von KRAUS et al. (1992) und REGAN (1989) beschrieben. Sie bestätigen ein Zusammenspiel von auditorischen, sensorischen und Assoziationsgebieten bei der zentralen Verarbeitung akustischer Reize.

KEIDEL verdeutlichte 1992, daß die Hirnaktivierung beim Hören von vielfältigen Verbindungen in der Kommunikation mit der Umwelt beeinflußt wird. Von Bedeutung für die vorliegende Arbeit ist die Verbindung des Limbischen Systems mit der auditiven Informationsverarbeitung, da der Hippokampus eine wichtige Struktur innerhalb dieses Kerngebietes darstellt. KEIDEL schreibt, daß bei Störungen zum Beispiel in Form von Hörverlust, innerhalb dieses komplexen Systems auch komplexe Wirkungen die Folge sind. Die Schwierigkeit der Anpassung eines Hörgerätes liegt im Lernvorgang und hat physiologische Gründe, die in der gestörten zentralen Informationsverarbeitung ursächlich verankert sind.

Daß für das Wahrnehmen von akustischen Reizen der Hippokampus eine bedeutende Rolle spielt, zeigt EMMERICH (1993) anhand der komplex aufgebauten evozierten Potentiale

aus dem Hippokampus, deren Beeinflussung durch Lärmereignisse, durch Testtonparameter und deren Restitutionsfähigkeit. Bei der Messung der absoluten Amplituden der Gipfel P1 und N1 der AEP aus dem Colliculus inferior, Corpus geniculatum mediale, Auditiven Cortex und Hippokampus kommt sie zu dem Ergebnis, daß AEP aus dem Auditiven Cortex deutlich kleiner sind (bis maximal 220 μ V) als alle anderen evozierten Potentiale, die aus dem Hippokampus dagegen besonders groß (bis 420 μ V). Bemerkenswert ist in ihrer Studie der zum Teil erhebliche P1-N1 Amplitudenzuwachs der evozierten Potentiale aus dem Hippokampus nach Impulsschalleinwirkung von bis zu 400%, während sich die Amplitudendifferenzen anderer Strukturen (Colliculus inferior, Corpus geniculatum mediale) signifikant verminderten. EMMERICH zeigte, daß die absoluten Amplituden der hippokampalen evozierten Potentiale nach Schallbelastung über einen untersuchten Zeitraum von 100 ms vergrößert sind.

Der Hippokampus greift in sehr komplexe Funktionen wie Lernen, Gedächtnis, Motivation, Aktivierung ein und wirkt modulierend auf sensorische Gebiete. Amplitudenänderungen von evozierten Potentialen nach Lärmeinfluß können somit sowohl Erregungsänderungen durch Feedbackmechanismen vom auditiven System als auch Veränderungen des Aktivierungsniveaus widerspiegeln (FREUDE et al., 1992, RICHTER et al., 1992, WICHER et al., 1994) . Insofern erschien es interessant, auch den Einfluß von Impulsschall auf die topographischen Verteilungen von Amplitudenmaxima und -minima des Hippokampus zu untersuchen.

d) Impulslärm und bekannte Daten

In unseren Untersuchungen wurden die Parameter der Lärmimpulse, das heißt Intensität, Anstiegssteilheit, Zahl der applizierten Impulse und Intervall zwischen den Impulsen konstant gehalten und eine Spitzenintensität der Impulse von 153 dB SPL gewählt. Bei der Auswahl dieser Intensität konnte auf Ergebnisse vorausgegangener Arbeiten zurückgegriffen werden. So hatte RICHTER (1986) Eingangs-Ausgangs-Kennlinien des Mikropotentials der Cochlea (CM) vor und nach Impulsschall mit fünf Impulsintensitäten von 133, 139, 144, 153, 164 dB SPL untersucht. Er gewann folgende Erkenntnisse: Impulse von 133, 139 und 144 dB SPL riefen nur zeitlich eng begrenzte Veränderungen der Kennlinien hervor. Nach Impulsen von 153 dB SPL konnten verschiedene Ergebnisse beobachtet werden. Bei einem Teil der Tiere waren zunächst eintretende

Formveränderungen der Kennlinien nach maximal 18 Tagen vollständig zurückgebildet. Andere Tiere zeigten eine Abnahme der CM-Amplitude auf ein niedrigeres Niveau, ohne die Werte vor dem Knalltrauma wieder zu erreichen. Bei einem Tier kam es nach dieser Impulsintensität zum völligen Verschwinden der CM. Nach der Impulsintensität von 164 dB SPL nahmen die CM-Amplituden aller Tiere kontinuierlich ab, bis nur noch sehr geringe Meßwerte bei großen Testtonintensitäten ableitbar waren. Eine Restitution wurde in keinem Fall beobachtet.

Folgert man, daß Eingangs-Ausgangs-Kennlinien die Funktion der Haarzellen der Cochlea widerspiegeln, scheint für das Kaninchen die Grenze zwischen reversiblen und nicht reversiblen Schäden im Bereich von 153 dB SPL und 164 dB SPL zu liegen.

Weiterhin leitete EMMERICH (1993) evozierte Potentiale aus verschiedenen Strukturen der Hörbahn nach Impulsschallbelastung mit unterschiedlichen Spitzenintensitäten ab. Es zeigte sich, daß die Wirkung auf die evozierten Potentiale entlang der Hörbahn mit zunehmender Peakintensität der Impulse zunahm und die Restitutionsdauer verlängert war. Für Kaninchen lag der Grenzbereich für irreversible Hörschwellenverschiebungen (PTS) offensichtlich bei Spitzenintensitäten von 153 dB SPL. Bei 72 % der durch EMMERICH untersuchten Tiere konnte eine Restitution nachgewiesen werden, die restlichen dagegen waren dauerhaft geschädigt. Regelmäßig traten dauerhaft veränderte Amplituden der EP nach Spitzenintensitäten von 164 dB SPL auf.

Morphologische Untersuchungen der Cochlea und der Haarzellstruktur nach Impulsschallbelastung sind im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erfolgt. Anders als bei akuten Versuchen, welche Momentanaufnahmen gleich Schadensmuster zu einer ganz bestimmten Zeit dokumentieren, wäre bei der histologischen Aufarbeitung der Kaninchencochlea nur ein Endzustand zu demonstrieren. Eine Einschätzung des damit zu erreichenden Erkenntnisgewinnes ist schwierig.

Auswirkungen von Impulsschall auf das Cortische Organ sind in der Literatur ausführlich beschrieben (HAMERNIK, 1984, HAMERNIK, 1993, HENDERSON et al., 1994). MEYER et al. (1985) untersuchten Früh- und Spätschäden der Meerschweinchencochlea nach einer Impulsschalleinwirkung von 164 dB SPL und verglichen diese mit CM-Amplituden zum jeweiligen Zeitpunkt. Die lichtmikroskopische Untersuchung des Cortischen Organs ergab bei allen Tieren Veränderungen gegenüber der Norm, die größtenteils als irreversibel zu betrachten sind. Die äußeren Haarzellen waren

hauptsächlich davon betroffen. Aber weder die geringe Anzahl geschädigter oder fehlender äußerer Haarzellen, noch ihre Lokalisation nur in der basalen unteren 2. Windung, können die relativ hohen CM-Amplitudenminderungen bis auf 20-40% der Ausgangswerte erklären. Sie begründen dies mit Leckstellen in der Auskleidung des Ductus cochlearis, welche zu einer Kommunikation zwischen Peri- und Endolymphraum führt, was den allmählichen Abbau der zwischen beiden Flüssigkeiten bestehenden Ionengradienten zur Folge hat. Die Aufrechterhaltung der Ionengradienten ist jedoch Voraussetzung für die Funktion der Haarzellen. Von Rissen in der Basiliarmembran des Cortischen Organs nach Impulslärm berichten auch HAMERNIK et al. (1984) und HENDERSON (1994).

e) Einordnung der eigenen Ergebnisse

1.) Amplitudenkartierungen vor Impulslärm

KRAUS und MC GEE (1992) weisen auf die Abhängigkeit der Amplitude und Latenz eines evozierten Potentials von den Charakteristika des Stimulus hin. Bedeutend dabei sind der Typ des Stimulus, seine Intensität und Häufigkeit, sowie dessen Polarität und Frequenzspektrum (KRAUS und DISTERHOFF, 1981).

Wir verwendeten Testtöne in Form von 20 aufeinanderfolgenden Bursts mit 1 ms Dauer, in Abständen von 2 s und einer konstanten Frequenz von 4 kHz. Lediglich die Intensität der Testtöne wurde variiert (50, 60, 70 dB SPL), um den Einfluß der Testtöne auf die Amplitudenkartierungen vor und nach Impulsschallbelastung zu analysieren. Nach EMMERICH (1993) erwiesen sich kurze Sinustöne = Bursts (2-12 kHz) als am besten geeignet, reproduzierbare evozierte Potentiale vom Auditiven Cortex und vom Hippokampus an wachen Kaninchen abzuleiten.

Die Auswahl der Frequenz basierte auf der Hörkurve des Kaninchens. Hörschwellenkurven am normal hörenden Kaninchen wurden von HEFFNER et al. (1980) und BORG et al. (1983) angegeben. Sie zeigen, daß dessen niedrigste Hörschwelle zwischen 2 kHz und 16 kHz liegt. Ausführliche verhaltensaudiometrische Hörschwellenbestimmungen für verschiedene Kaninchenrassen beschreibt MARTIN et al. (1980). Der Verlauf dieser Schwellenkurven ist im Wesentlichen gleich. Im Frequenzbereich zwischen 2,0 und 4,0 kHz werden Schwellen um 15 dB SPL angegeben. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Testtonintensitäten von 50, 60 und 70 dB SPL sind also bei der Testtonfrequenz von 4 kHz deutlich überschwellig.

STARR und FARLEY (1983) untersuchten an mittel- und langlatenten AEP der Katze die Abhängigkeit von Stimulusfaktoren und kamen generell zu dem Ergebnis, daß mit wachsender Intensität des Stimulus die Amplitude des AEP zunimmt, während sich dessen Latenz verringert. ELBERLING et al. (1981) und REITE et al. (1982) berichteten, daß die Stimulusintensität ab 60 dB SPL die Amplitude und Latenz von akustisch evozierten Potentialen beeinflusst. WELKER et al. (1965) und WOLPAW (1979) zeigten eine klare Intensitätsabhängigkeit der ersten positiven Komponente im primären auditiven Cortex der Katze (ähnliche Befunde erhoben KAGA et al., 1980, OATMAN, 1988, PHILLIPS und KELLY, 1992). In einer Arbeit von VASAMA (1995) wurde die Abhängigkeit von auditorisch evozierten magnetischen Feldern des Menschen von der Stimulusintensität untersucht. Auch er kommt zu dem Ergebnis, daß sich die Amplitude der N 100 m-Antwort mit zunehmender Intensität der Testtöne erhöht, während sich die Latenz als Funktion der Intensität erniedrigt. JUCKEL et al. (1996) stellte in einer Studie an Katzen fest, daß das Muster der Intensitätsabhängigkeit von AEP-Komponente zu AEP-Komponente differiert. Amplituden von späteren Komponenten zeigten meist ein monotonen Wachsen bei Intensitätserhöhung, während die Amplitude der ersten positiven Komponente (P12) über dem primären Auditiven Cortex eine Sättigung bei 80 dB SPL zu erreichen schien und die Amplitude N19 überhaupt keine Intensitätsabhängigkeit aufwies. Dies wurde mit verschiedenen Generatoren begründet, welche in die einzelnen Komponenten einbezogen sind.

Die Amplitudenkartierungen der vorliegenden Arbeit sind vor der Impulsschallbelastung unabhängig von den Testtonintensitäten. Die Amplitudenkartierungen aller Testtonintensitäten gleichen einander bei ein und demselben Versuchstier. Dies steht jedoch nicht im Gegensatz zu den gewonnenen Erkenntnissen aus der Literatur. So konnte EMMERICH (1993) zeigen, daß die Amplitudendifferenz P1-N1 bei akustisch evozierten Potentialen von wachen Kaninchen proportional zur Stimulusintensität zunahm und bei 65 dB SPL nicht weiter anstieg. Mit Hilfe der Amplitudenkartierungen werden dagegen lediglich qualitative Zustandsänderungen der Neurone sichtbar gemacht, die sich durch die unterschiedlichen Intensitäten der Testtöne in unseren Versuchen nicht beeinflussen lassen.

Aussagen zu einer intensitätsabhängigen tonotopen Gliederung des Auditiven Cortex differieren in der Literatur.

So beobachteten SCHREINER et al. (1992), daß sich niedrige und hohe Testtonintensitäten mit derselben Frequenz an verschiedenen Orten repräsentieren. Die Untersuchungen von Intensitätsabhängigkeiten beschränken sich nicht nur auf das primäre auditorische Gebiet. Im posterioren Feld des Auditiven Cortex der Katze antworten einige Neurone auf tonale Stimuli nur dann, wenn der Stimulus in einem bestimmten Frequenz- und Intensitätsbereich liegt (PHILLIPS und IRVINE, 1985, PHILLIPS et al., 1985). Verschiedene regionale Sensitivitäten gegenüber wachsenden Stimulusintensitäten beschrieben u. a. BARTH und DI (1990), STEINSCHNEIDER et al. (1992) und JUCKEL et al. (1996). MALDONADO und GERSTEIN (1996) gelangten zu der Erkenntnis, daß hohe Testtonintensitäten eine größere Zahl von Neuronen erregen als niedrigere Intensitäten.

Keine systematische Abhängigkeit wurde zwischen Stimulusintensität und N 100 m-Quellenlokalisierung im Auditiven Cortex bei den Untersuchungen von VASAMA (1995) gefunden.

Es werden in der Literatur keine übereinstimmenden Aussagen über die Existenz einer intensitätsabhängigen tonotopen Gliederung des auditorischen Gebietes gemacht. Sollte diese tatsächlich bestehen, so lassen sich die unveränderten Amplitudenkartierungen der vorliegenden Arbeit damit erklären, daß das Gebiet der ableitenden Elektroden zu klein gewählt wurde, um Quellenlokalisationen vornehmen zu können.

2.) Impulslärmeffekte

Die von uns erhobenen Befunde zu Veränderungen der Amplitudenkartierungen über dem Auditiven Cortex stehen in einer sehr guten zeitlichen Koinzidenz zu den morphologischen Daten aus der Literatur. Die allmähliche Veränderung der Amplitudenkartierungen nach Impulsschallapplikation bis zu ihrer stärksten Irritation 120 min nach dem Knallereignis stützt die Annahme, daß die Potentialableitung vom Auditiven Cortex ein Abbild des cochlearen Inputs widerspiegelt. Eine Schädigung cochlearer Haarzellen wird durch veränderte Amplitudenkartierungen repräsentiert. Die funktionelle Restitution nach einigen Tagen läßt darauf schließen, daß Schädigungen im Bereich der Cochlea durch Reparaturmechanismen behoben wurden.

HAMERNIK (1984) sah 24 Stunden nach der Impulsschallexposition neben Rissen in der Basiliarmembran sensorische Zellen geschwollen und Stereozilien fusioniert und ungeordnet. Dreizehn Tage danach hatte sich die pathologische Veränderung stabilisiert

und es waren Proliferationen von undifferenzierten Zellen vorhanden, welche die zerstörten Regionen der Basiliarmembran bedeckten. Diese Proliferationen können Leckstellen schließen und durch eine Abdichtung von Scala tympani und Scala media für eine Wiederherstellung des normalen Peri- und Endolymphniveaus sorgen. Für solche funktionellen Reparaturprozesse spricht auch das von uns beobachtete sehr individuelle Muster der Veränderungen der Amplitudenkartierungen nach Impulslärmbelastung.

Insgesamt läßt sich die Aussage treffen, daß sich Störungen in den Amplitudenkartierungen des Hippokampus etwas früher zeigen als in den Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex. Ebenso setzen die Erholungsprozesse in den Amplitudenkartierungen des Hippokampus später ein als in denen des Auditiven Cortex. Nicht nur das zeitliche Muster sondern auch die Stärke der Reaktionen der einzelnen Tiere auf den Impulsschall variieren, im Extremfall sogar soweit, daß in den Amplitudenkartierungen eines Versuchstieres keine Beeinflussung durch die Impulsschallbelastung zu verzeichnen ist. Diese Individualität war Grund, auf eine Gruppenstatistik für die untersuchten Kaninchen zu verzichten.

Bei der morphologischen Untersuchung von Meerschweinchencochleae nach Impulsschallapplikation kamen MEYER et al. (1985) zu dem Ergebnis, daß das Ausmaß der Schäden bei den einzelnen Tieren sehr stark variierte (zwischen 57 und 888 veränderten bzw. fehlenden äußeren Haarzellen pro Cochlea).

Große individuelle Unterschiede in der Lärmempfindlichkeit der Versuchstiere beschreibt auch RICHTER (1986) nach Untersuchungen von CM-Kennlinien von Kaninchen, welche Impulsschall ausgesetzt waren.

Wie läßt sich die Variabilität des Einzeltieres erklären?

- Mit der Individualität der Haarzellausstattung:
Bekannt ist, daß die Anzahl der Haarzellen im Cortischen Organ variiert. Auch unter Normalbedingungen können Haarzellen in der Cochlea fehlen oder untergehen (LINSS et al., 2000).
- Mit der Individualität der Verarbeitungsprozesse:
Jedes Individuum verfügt entsprechend seiner genetischen Veranlagung über die Fähigkeit, neuronale Prozesse ablaufen zu lassen. Die Entwicklung und Funktion neuronaler Strukturen werden von Umwelteinflüssen mitbestimmt. KLINKE et al. konnten 1999 an taub geborenen Katzen demonstrieren, daß neuronale Verbindungen auch noch nach der Geburt aktivitätsabhängig ausgebildet und selektioniert werden. Mit Hilfe von elektrischer Stimulation des cortischen Organs

erzeugten sie primäre auditorische Afferenzen. Die tauben Katzen reagierten auf die Töne. Nach einigen Monaten traten akustisch evozierte Potentiale mit höheren Amplituden auf, erstreckten sich auf größere Bereiche des Auditiven Cortex, entwickelten lang latente Antworten und zeigten mehr synaptische Verbindungen als unstimulierte taube Katzen.

- Mit der begrenzten Variabilität der Versuchsbedingungen:

Es wurde versucht, alle beeinflussbaren Versuchsbedingungen konstant zu halten. Dennoch sind Variabilitäten nicht gänzlich auszuschließen. Einfluß auf die Aufnahme von Sinnesreizen haben in nicht geringem Maße auch Wachheit, Aufmerksamkeit und Motivationslage des Versuchstieres. Sinnesreize können nur dann Änderungen im System induzieren, wenn für sie eine angeborene Reaktionsbereitschaft vorliegt und ihnen Aufmerksamkeit geschenkt wird (KLINKE und SILBERNAGEL, 1994).

PEKKARINEN et al. beschrieben 1995 physikalische Faktoren, welche Einfluß auf den Hörverlust während der Lärmexposition haben. Unter anderem werden elektromagnetische Felder als Grund für Interaktionen im Innenohr gefunden. Weiterhin sollen zum Beispiel erhöhte Bluttemperaturen erhöhte lärminduzierte TTS erzeugen, während Hypothermie im Tierexperiment vor Lärm schützt.

Derartige physikalische Einflüsse sind für unsere Messungen auszuschließen, wohingegen die genannten anatomischen Variabilitäten und die Verarbeitungsprozesse bzw. Adaptation des Tieres an die Versuchsbedingungen Ursachen für die große Variabilität des Restitutionsprozesses nach Lärmbelastung sein können.

Worin können Ursachen für den unterschiedlichen Zeitgang der Restitution der Amplitudenkartierungen im Auditiven Cortex und im Hippokampus begründet sein?

EMMERICH (1993) untersuchte Veränderungen der absoluten Amplitudendifferenzen von akustisch evozierten Potentialen aus dem Colliculus inferior, dem Hippokampus und dem Auditiven Cortex nach Impulslärmbelastung. Sie fand eine Minderung der Amplituden der evozierten Potentiale aus dem Colliculus inferior schon 5 min nach der Schallbelastung um über 59% und eine Vergrößerung der Amplituden der evozierten Potentiale aus dem Hippokampus und Auditiven Cortex. 120 min nach dem Impulsschall war in der Mehrzahl der Fälle der Maximalwert der Veränderungen erreicht. Auch bei den evozierten Potentialen aus dem Auditiven Cortex waren zu diesem Zeitpunkt Amplitudendifferenzen vermindert oder nahe dem Kontrollwert.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen unserer Arbeit überein. Interessant ist, daß sich zum Zeitpunkt der stärksten Beeinflussung durch den Impulsschall (ca. 120 min danach) sowohl die verminderten EP-Amplituden des Auditiven Cortex als auch die vergrößerten EP-Amplituden des Hippokampus in den Amplitudenkartierungen als topographische Verlagerung ihrer Maxima und Minima auf andere ableitende Elektroden darstellen.

Zur gleichen Zeit in der EMMERICH Amplitudenvergrößerungen im Auditiven Cortex und im Hippokampus beobachten konnte, finden wir erste Veränderungen der Amplitudenkartierungen. Die stärksten Veränderungen sind auch in den Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex 120 min nach der Impulsschallbelastung nachzuweisen, im Hippokampus geschieht dies 5 bis 120 min nach Lärmbelastung.

Anhand von Cochleamikrophonpotentialen stellte EMMERICH (1993) fest, daß schon zwei Tage nach dem Knallereignis die Restitution der Potentiale bis auf 20% der Ausgangsamplitude erfolgt war. Anschließend lief eine langsame Erholungsphase von bis zu 10 Tagen ab oder es verblieb die Amplitude auf dem verminderten Amplitudenniveau. Dieser Restitutionsverlauf ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar, wobei die Erholung in den Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex deutlich schneller ablief (vollständige Restitution 2 bis 3 Tage nach Impulsschall) als in den Amplitudenkartierungen des Hippokampus (vollständige Restitution 7 bis 17 Tage nach Impulsschall). Diese Differenzierung ist mit Hilfe von Cochleapotentiale nicht möglich.

Es könnte postuliert werden, daß sich die schnelle und kurze Erholungsphase der Cochleapotentiale in den Amplitudenkartierungen als Restitution bzw. beginnende Restitution beider zentraler Strukturen darstellt, während der anschließende langsamere Erholungsverlauf der Cochleapotentiale nur als Restitution in den Amplitudenkartierungen des Hippokampus zum Ausdruck kommt.

Zusammenfassend lassen sich unsere Ergebnisse wie folgt einordnen:

Die Darstellung der Amplitudenkartierungen ist ein empfindlicher Indikator für Impulslärmwirkungen und deren funktionelle Restitution. Während die Veränderungen in den Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex den Zeitgang cochleärer Schädigungen

und Restitutionen widerspiegeln, sind die Amplitudenkartierungen des Hippokampus in ihrem Restitutionsverlauf von anderen Einflüssen verarbeitender Strukturen beeinträchtigt. Es ist zu folgern, daß Impulslärm über die Störung des Inputs (cochleare Haarzelle) weitere extracochleare Funktionsstörungen bewirkt, die zum Beispiel über die Formatio retikularis vermittelt werden können. Die von EMMERICH (1993) beschriebenen Amplitudenvergrößerungen bei akustisch evozierten Potentialen nach Lärm weisen auf mögliche Kompensationsmechanismen, möglicherweise im Sinne eines Recruitment (DIEROFF, 1994) hin.

Mit der gewählten Darstellung der Amplitudenkartierungen über dem Hippokampus können solche Veränderungen zeitlich und räumlich gut beschrieben werden. Wir waren jedoch nicht in der Lage, mit der zur Verfügung stehenden Untersuchungstechnik die Quelle der postulierten extracochleären Funktionsstörung, die durch Impulslärm hervorgerufen werden soll, zu lokalisieren.

6. Zusammenfassung

Einleitung und Problemstellung

In der BRD leiden ungefähr 12 Mio. Menschen an einer Schwerhörigkeit. Bis zu 30% der Jugendlichen weisen noch vor Eintritt in die Arbeitswelt bereits deutlich bestimmbare Innenohrhörverluste auf. Als Ursache für Schädigungen durch Lärmeinflüsse werden zwei Qualitäten des Lärms verantwortlich gemacht, der Dauerlärm und der Impulslärm.

Das Überwiegen einseitiger Hörverluste ist im wesentlichen Ergebnis kurzzeitiger Schalleinwirkungen, insbesondere solcher mit Impulsschallcharakter und einer gerichteten Ausbreitung. Die Gefährlichkeit des Impulslärms resultiert daraus, daß bei Impulsschallgeräuschen, anders als bei langanhaltendem Schall größer als 90 dB, schon nach wenigen Minuten bleibende Schäden entstehen. Die peripheren Impulsschallwirkungen auf Haarzellen sind anatomisch und physiologisch vielfach untersucht worden. Verglichen mit der Peripherie ist jedoch über neurophysiologische Veränderungen des zentralen auditorischen Systems nach akustischem Trauma relativ wenig bekannt.

Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit ist die Frage nach dem Einfluß von cochleaschädigenden Impulslärm auf zentrale akustisch evozierte Potentiale, abgeleitet aus dem Auditiven Cortex und dem Hippokampus.

Die Auswertung der Ergebnisse sollte mit Hilfe von Amplitudenkartierungen über der Ableitfläche erfolgen. Diese Form der Darstellung hatte das Ziel, eine übersichtlichere und damit weniger aufwendigere und schnellere Auswertung der Ergebnisse zu erreichen.

Zur Zielstellung der vorliegenden Arbeit gehörte es, eine detaillierte Aussage darüber zu treffen, wie sich Veränderungen nach einer Schallbelastung mit 10 Impulsen mit der Intensität von 153 dB SPL in den Amplitudenkartierungen abbilden, und wie Restitutionsprozesse darstellbar sind. Es war die Frage nach der Abbildung von Hörschwellenverschiebungen bei einer konstanten Testtonfrequenz von 4 kHz und verschiedenen Testtonintensitäten von 50 dB SPL, 60 dB SPL und 70 dB SPL zu klären.

Um Erholungsprozesse nach cochleaschädigendem Lärm diskutieren zu können, war es notwendig, Langzeitexperimente an wachen Tieren durchzuführen.

Zur Methodik

Die Versuchsserie wurde an adulten, männlichen Kaninchen (weiße Neuseeländer) durchgeführt.

Die Vorbereitungen begannen mit der Implantation von Elektroden über dem Auditiven Cortex und in den Hippokampus, also epicorticale Elektroden und Tiefenelektroden.

Nach dem Einheilen der Elektroden und der kontinuierlichen Gewöhnung der Tiere an die Laborbedingungen konnte mit der Aufzeichnung von EP nach Reizung mit akustischen Signalen begonnen werden. Die Testtöne hatten unterschiedliche Intensitäten von 50 dB SPL, 60 dB SPL, 70 dB SPL und eine konstante Frequenz von 4 kHz.

Es wurden zunächst mindestens 12 Versuche pro Tier vor Impulsschallbelastung über mehrere Tage durchgeführt, um festzustellen, ob reproduzierbare akustisch evozierte Potentiale (AEP) auf diese Weise ableitbar und in Form von Amplitudenkartierungen darstellbar sind. Gleichfalls sollten die aufgezeichneten AEP vor Impulsschallbelastung als Kontrollwerte bei dem Nachweis der Reproduzierbarkeit der AEP nach Impulsschallbelastung dienen.

Danach wurde den Tieren Impulsschall mit einer Intensität von 153 dB SPL appliziert. Die Auswertung der EEG und die Datenanalyse wurden in bestimmten zeitlichen Abständen (siehe Kapitel „Impulsschallbelastung“) durchgeführt.

Die Zahl der Versuche pro Kaninchen richtete sich nach dem Restitutionsverlauf der abgeleiteten Potentiale (etwa 15-20 Versuche pro Tier nach Impulsschallbelastung, längste Versuchsdauer 9 Wochen).

Nach abgeschlossener Versuchsserie sollten histologische Untersuchungen der Gehirne der Versuchstiere den korrekten Sitz der Elektroden im Hippokampus beweisen.

Ergebnisse

- Amplitudenverteilungen in Form von Amplitudenkartierungen sind im Zeitbereich bis zu 100 ms nach der Reizapplikation sowohl bei EP aus dem Auditiven Cortex als auch aus dem Hippokampus bei allen fünf untersuchten Tieren sehr gut reproduzierbar abzuleiten.
- Die Amplitudenkartierungen der EP beider zentraler Strukturen sind spezifisch für jedes Versuchstier.
- Hippokampale Amplitudenkartierungen sind komplexer strukturiert als Amplitudenkartierungen von EP aus dem Auditiven Cortex.

- Variierende Testtonintensitäten von 50-70 dB SPL haben vor der Impulsschallbelastung keinen Einfluß auf die Amplitudenverteilung der EP aus dem Hippokampus und dem Auditiven Cortex.
- Nach einer Impulsschallbelastung mit 10 Impulsen einer Intensität von 153 dB SPL zeigen sich bei nahezu allen Versuchstieren Veränderungen der Amplitudenkartierungen der EP, abgeleitet sowohl vom Auditiven Cortex als auch vom Hippokampus. Lediglich die Hippokampus-Amplitudenkartierungen eines Versuchstieres bleiben von dem Impulsschall unbeeinflußt.
- Die Zeitdauer bis zum Eintritt dieser Veränderungen ist individuell verschieden. In den Amplitudenkartierungen des Hippokampus sind erste Störungen durch den Impulsschall etwas früher nachweisbar als in denen des Auditiven Cortex.
- Auch das Ausmaß der Schädigung differenziert zwischen den einzelnen Versuchstieren unterschiedlich.
- Nach einer gewissen Erholungsphase sind bei allen Tieren Restitutionsvorgänge nachweisbar. Eine vollständige Restitution ist in den Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex deutlich früher zu erkennen als in den Amplitudenkartierungen des Hippokampus. Die restituierten Amplitudenkartierungen gleichen denen vor der Impulsschallbelastung und ändern sich bis zum letzten Versuchstag nicht mehr.
- Nach der Applikation des Impulsschalls spielt die Intensität der Testtöne eine entscheidende Rolle bei der Abbildung der Amplitudenkartierungen. Je niedriger die Testtonintensität gewählt wird, desto früher und ausgeprägter treten Veränderungen in den Amplitudenkartierungen auf und desto deutlicher ist der schädigende Einfluß des Impulsschalls erkennbar. Je höher die Intensität der Testtöne gewählt wird, desto früher sind Erholungsprozesse nachweisbar.

Die Amplitudenkartierung ist ein empfindlicher Indikator für Impusllärmwirkungen und deren funktionelle Restitution. Während die Veränderungen in den Amplitudenkartierungen des Auditiven Cortex den Zeitgang cochlearer Schädigungen und Restitutionen widerspiegeln, werden die Amplitudenkartierungen des Hippokampus in ihrem Restitutionsverlauf von anderen Einflüssen verarbeitender Strukturen beeinträchtigt. Es ist zu folgern, daß Impusllärm über die Störung des Inputs (cochleare Haarzelle) weitere extracochleare Funktionsstörungen bewirkt, die zum Beispiel über die Formatio retikularis

vermittelt werden können. Von EMMERICH (1993) beschriebene Amplitudenvergrößerungen bei akustisch evozierten Potentialen nach Lärm weisen auf mögliche Kompensationsmechanismen, möglicherweise im Sinne eines Recruitment, (DIEROFF, 1994) hin.

Mit der gewählten Darstellung über dem Hippokampus können solche Veränderungen zeitlich und räumlich gut beschrieben werden. Wir waren jedoch nicht in der Lage, mit der zur Verfügung stehenden Untersuchungstechnik die Quelle der postulierten extracochlearen Funktionsstörung, die durch Impuslärn hervorgerufen werden soll, zu lokalisieren.

7. Literaturverzeichnis

Axelsson, A., Jerisson, T.: Noisy toys a possible source of sensorineural hearing loss. Pediatrics 76 (1985) 574

Axelsson, A., Aniansson, G., Costa, O.: Hearing loss in school children. A longitudinal study of sensorineural hearing impairment. Scand. Audiol. 16 (1987) 137-143

Bach-y-Rita, P.: Central nervous system lesions: Sprouting and unmasking in rehabilitation. Arch. Phys. Med. Rehabil. 62 (1981) 413-417

Barth, D. S., Di, S.: Three - dimensional analysis of auditory-evoked potentials in rat neocortex. J. Neurophysiol. 64 (1990) 1527-1536

BeKV 2. Lfg. VIII 1978: Lärmschwerhörigkeit, I. Gefahrenquellen. 1-2

Biedermann, M., Emmerich, E., Kaschowitz, H.: Some investigations of acoustical evoked potentials from peripheral, central structures of the auditory pathway in rabbits. In: Syka, J., Aitkin, L. M.: Neuronal mechanisms of hearing. Plenum Press, New York, London 1980, 257-259

Biedermann, M., Emmerich, E., Richter, F., Kaschowitz, H.: Acoustical evoked potentials from auditory pathway influenced by high- intensive impulse noise. In: Haschke, W., Speckmann, E.-J., Roitbak, A. J. (eds.): Slow brain potentials and magnetic fields. Fr.-Schiller-Universität Jena 1992, 85-90

Bohne, B.: Mechanism of noise damage in the inner ear. In: Henderson, D. et al. (eds.), Effect of noise on hearing. Raven Press, New York 1976, 41-68

Borchgrevink, H. M.: Music-induced hearing loss > 20 dB affects 30 % of Norwegian 18 year old males before military service - the incidence doubled in the 80's, declining

in the 90's. In : Vallet, M. (ed.) Proceedings of the 6th International Congress Noise & Man. Actes INRETS 34 (1993) (2), 25-28

Borg, E., Engström, B.: Hearing thresholds in the rabbit. Acta Otolaryngol. 95 (1983a) 19-26

Chino, I. M., Smith, E. L., Kaas, J. H., Sasaki, Y., Cheng, H.: Receptive field properties of deafferented usual cortical neurons after topographic map reorganisation in adult cats. J. Neuroscience. 15 (1995) 2417-2433

Dieroff, H.-G.: Lärmschwerhörigkeit. Verlag J. A. Barth, Leipzig 1994

Dieroff, H.-G.: Soziakusis und Impulslärm. HNO Praxis 4 (1976) 494-499

Elberling, C., Bak, C., Kofoed, B., Lebeck, J., Searmark, K.: Auditory magnetic fields from human cortex. Influence of stimulus intensity. Scand Audiol. 10 (1981) 203-207

Emmerich, E.: Einfluß von Impulsschallbelastung auf akustisch evozierte Potentiale abgeleitet aus den Colliculus inferior, dem Corpus geniculatum mediale und dem Hippocampus. Dissertation (A), Pharm. Biol. Fakultät, Friedrich - Schiller - Universität Jena (1993)

Emmerich, E., Biedermann, M.: Impulse noise effects on evoked responses from hippocampus and auditory cortex. In: Development in event related potentials. Heinze, H.-J., Münte, T. F. (eds.) Birkhäuser Boston / Basel / Berlin (1993) 35-40

Emmerich, E., Biedermann, M.: Veränderungen an akustisch ausgelösten Potentialen nach Impulsschalleinwirkung. 4. Jahrestagung der Ges. Neurowiss. DDR, Dresden 1982, P56

Emmerich, E., Richter, F., Biedermann, M.: Akustisch evozierte Potentiale und Schallbelastung. 5. Jahrestagung der Ges. Neurowiss. DDR, Leipzig 1987

Emmerich, E., Biedermann, M., Richter, F.: Auditory evoked responses in awake rabbits after exposure to high intensity noise impulses. Arch. nerv. super. 32 (1990) 119-126

Fifkova, E., Marsala, J.: Stereotaxic atlas for the cat, rabbit and rat. In: Bures, J. et al. (eds.) Electrophysiol. methods in biol. research. Academia, Publ. House, Czechoslovak. Acad. Sci. Praha 1967, 635-731

Freude, G., Eulitz, C., Ullsperger, P.: A composite character of subpotentials in the event-related potentials. In: Slow Brain Potentials and Magnetic Fields, W. Haschke et al. (1992) 21-26

Habermann, J.: Über die Lärmschwerhörigkeit der Kesselschmiede. Arch. Ohrenheilkunde 30 (1890) 1-8

Hall, J. G.: The cochlear nuclei in monkeys after dihydrostreptomycin or noise exposure. Acta Otolaryngol. 81 (1976) 344-352

Hallberg, L. R.-M.: Occupational Hearing Loss : Coping and Family Life. Scand Audiol 25 (Suppl. 43, 1996) 25-33

Hamernik, R. P., Ahroon, W. A., Hsueh, K. D., Lei, S.-F., Davis, R. I.: Audiometric and histological differences between the effects of continuous and impulsive noise exposures. J. Acoust. Soc. Am. 93 (4) 1993, 2088-2095

Hamernik, R. P., Turrentine, G., Roberto, M., Salvi, R., Henderson, D.: Anatomical correlates of impulse noise-induced mechanical damage in the cochlea. Hearing Res. 13 (1984) 229-247

Heffner, H. E., Masterton, B.: Hearing in glires: domestic rabbit, cotton rat, feral house mouse and kangaroo rat. J. acoust. Soc. Amer. 68 (1980) 1584-1599

Hellbrück, J.: Hören. By Hofgrefe-Verlag für Physiologie, Göttingen 1993, 40

Henderson, D., Spongr, V., Subramaniam, M., Campo, P.: Anatomical effects of impact noise. Hearing Res. 76 (1994) 101-117

Huber, W., Füller, A.: Berufsbedingte Hypertonie. Konietzko-Dupuis-Handbuch der Arbeitsmedizin. Heidelberg 1991

Hultcrantz, E.: The effect of noise on cochlear blood flow in the conscios rabbit. Acta Physiol. Scand. 106 (1979) 29-37

Ising, H. ed., mit Beiträgen von A. Cernik : Lärmwirkung und Bekämpfung - medizinische, psychologische, technische und rechtliche Aspekte. 1. Auflage, E. Schmidt-Verlag Berlin 1978, 14 -79

Ising, H.: Stressreaktionen und Gesundheitsrisiko bei Verkehrslärmbelastung. 2. Auflage: Dietrich Reimer Verlag 1983, 12-23

Jansen, G., Klosterkötter, W.: Lärm und Lärmwirkungen. Ein Beitrag zur Klärung von Begriffen. Bundesministerium des Inneren (1980) 14-18

Juckel, G., Csepe, V., Molnar, M., Hegerl, U., Karmos, G.: Intensity dependence of auditory evoked potentials in behaving cats. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 100 (1996) 527-537

Kaga, K., Hink, R. F., Shinoda, Y., Suzuki, J.: Evidence for a primary cortical origin of a middle latency auditory evoked potential in cats. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 50 (1980) 254-266

Keidel, W. D.: Das Phänomen des Hörens: Ein interdisziplinärer Diskurs. Naturwissenschaften 79 (1992) 300-310

Kempf, H.-G. : Innenohrschwerhörigkeit. Deutsche Krankenpflege-Zeitschrift 7 (1990) 480-485

Klinke, R., Kral, A., Heid, S., Tillein, J., Hartmann, R.: Recruitment of the auditory cortex in congenitally deaf cats by long-term cochlear electrostimulation. *Science* Vol 285 (1999) 1729-1733

Kraus, N., Disterhoft, J. F.: Location of rabbit auditory cortex and description of single unit activity. *Brain Res.* 214 (1981) 275-286

Kraus, N., Mc Gee, Th.: Electrophysiology of the human auditory system. In: *The mammalian auditory system: Neurophysiology II.* Popper, A., Fay, R. (eds.), Springer Verlag 1992

Kraus, N., Mc Gee, Th., Nicol, T.: Reticular formation influences on primary and non-primary auditory pathways as reflected by the middle latency response. *Brain Res.* 587 (1992) 186-194

Kruppa, B., Dieroff, H.-G., Ising, H.: Sensorineurale Gehörschäden bei Schulanfängern. *HNO* 43 (1995) 31-34

Lakatos, P., Pincze, Zs., Ulbert, I., Karmos, G.: Early components of the ERP reflect tonotopy of the auditory cortex in cat and monkey. *Eur. J. Neurosci.* 10 (Suppl. 10) (1998) 411

Langmann, J.: *Medizinische Embryologie.* G. Thieme Verlag Stuttgart, New York, 8. Aufl. 1989, 358

Liden, G., Engstrom, H., Hall, J. G.: Audiological and morphological assessment of effect of noise on cochlea and brain stem in cat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 75 (1973) 325-328

Linss, W., Linss, V., Emmerich, E., Richter, F.: Scanningelektronenmikroskopische Befunde zur Ausbildung der Hörhärchen in Helicotremanähe beim Meerschweinchen, *Annals of Anatomy*, 182 (2000) 445-449

Lonsbury-Martin, B., Martin, G. K.: Effects of moderately-intense sound on auditory sensitivity in Rhesus monkeys: Behavioral and neural observations. *J. Neurophysiol.* 46 (1981) 563-586

Luz, G. A., Hodge, D. C.: Recovery from Impulse-Noise Induced TTS in Monkeys and Men: A Descriptive Model. *Journal of the Acoustical Society of America.* 49 (1971) 1770-1777

Maldonado, P.E., Gerstein, G. L.: Reorganization in the auditory cortex of the rat induced by intracortical microstimulation: a multiple single-unit study. *Exp. Brain Res.* 112 (1996) 420-430

Martin, G. K., Lonsbury-Martin, B. L., Kumm, J.: A rabbit preparation for neuro-behavioral auditory research. *Hearing Res.* 2 (1980) 65-78

Meyer, Ch., Biedermann, M., Christner, A.: Früh- und Spätreaktionen der Meerschweinchencochlea auf Impulsschall. *Anat. Anz. Jena* 158 (1985) 5-12

Morest, K.: Degeneration in the brain following exposure to noise. In: Hamernik, R. P. et al. (eds.) *New perspectives on noise-induced hearing loss.* Raven Press, New York 1982, 87-93

Niskar, A. S., Kieszak, M. A., Holmes, A., Esteban, E., Rubin, C., Brody, D. J.: Prevalence of hearing loss among children 6 to 19 years of age. *JAMA* 279 (1998) 1071-1075

Oatman, L.C.: Stability of evoked potentials during auditory attention.: *Psychobiology* 16 (1988) 288-297

Pangert, P.: Zur Morphologie des Nervus cochlearis des Meerschweinchens nach Impulsschalltrauma. Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena (1998)

Pekkarinen, J.: Noise, impulse noise and other physical factors: Combined effects on hearing. *Occup. Med.* 10 (1995) 545-559

Phillips, D. P., Irvine, D. R. F.: Responses of single neurons in physiologically defined primary auditory cortex (AI) of the cat: frequency tuning and responses to tones and wide-spectrum noise. *Hearing Res.* 18 (1985) 73 -86

Phillips, D. P., Orman, S. S., Musicant, A. D., Wilson, G. F.: Neurons in the cats primary auditory cortex distinguished by their responses to tones and wide-spectrum noise. *Hearing Res.*, 18 (1985) 73-86

Phillips, D. P., Kelly, J. B.: Effects of continuous noise markers on tone evoked potentials in cat primary auditory cortex.: *Cerebral Cortex* 2 (1992) 134-140

Pincze, Zs., Lakatos, P., Ulbert, I., Karmos, G.: Amplitude distribution of the mismatch negativity in the auditory cortex of cat. *Eur. J. Neurosci.* 10 (Suppl. 10) (1998) 411

Plinkert, P. K.: Methodenvergleich zur Früherkennung einer Lärmvulnerabilität des Innenohres. *HNO* 43 (1995) 89-97

Rajan, R., Johnstone, B. M.: Crossed cochlear influences on monaural temporary threshold shifts. *Hear. Res.* 9 (1983) 279-294

Rauschecker, J., Kerk, M.: Auditory compensation for early blindness in cat cerebral cortex. *J. Neurosci* 13 (1993) 4538-4548

Rauschecker, J.: Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci* 1 (1995) 36-43

Regan, D.: Human brain electrophysiology. Evoked potentials and evoked magnet fields in science and medicine. Elsevier New York / Amsterdam / London (1989) 250-259

Reite, M., Zimmerman, J., Edrich, J.: Auditory evoked magnetic fields: Response amplitude VS. stimulus intensity. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 54 (1982) 147-152

Rice, C. G., Coles, R. R. A.: Impulsive Noise Studies and Temporary Threshold Shift. Proc. Int. Congr. Acoust., 5th, Liege, paper B 67 (1965) 1-4

Richter F. et al.: Animal model to analyse slow potential shifts. In: Slow Brain Potentials and Magnetic Fields, W. Haschke et al. 1992, 75-84

Richter, F., Biedermann, M.: Time lapse effects of impulse noise on cochlear microphonics in rabbits observed in chronic experiments. Arch. Otorhinolaryngol. 244 (1987) 269-272

Richter, F.: Wirkungen hochintensiven Impulsschalls auf das cochleare Mikrophonpotential des Kaninchens - Untersuchungen im chronischen Experiment Dissertation (A), Friedrich-Schiller-Universität Jena (1986)

Richter, F., Wicher, C., Schmidt, D., Leichsenring, A., Haschke, W.: Activation state of cortex could be changed by reinforcement of low-amplitude visual evoked potentials in rabbits. Neurosc. Lett. 135 (1992) 133-135

Robertson, D., Irvin, D.: Plasticity of frequency organisation in auditory cortex guinea pig with partial unilateral deafness. J. Comp. Neurol. 282 (1989) 456-471

Roederer, J. G.: Physikalische und psychoakustische Grundlagen der Musik. Springer Verlag, Berlin (1975)

Romba, J. J., Gates, H. W.: Hearing Loss in the Rhesus Monkey after Repeated Exposures to Identical Noises. Human Eng. Lab., Aberdeen Proving Ground, Techn. Mus. (1964) 3-4

Rubenstein, M., Pluznik, N.: Effect of anaesthesia on susceptibility to acoustic trauma. Ann. Otol. (St.Louis) 85 (1976) 276-280

Salvi, R. J., Saunders, S. S., Gratton, M. A., Arehole, S., Powers, N.: Enhanced evoked response amplitudes in the inferior colliculus of the chinchilla following acoustic trauma. *Hearing Res.* 50 (1990) 245-258

Schreiner, C. E., Mendelson, J. R., Sutter, M. L.: Functional topography of cat primary auditory cortex, representation of tone intensity. *Exp. Brain Res.* 92 (1992) 105-122

Smootenburg, G. F.: Risk of noise-induced hearing loss following exposure to Chinese firecrackers. Review paper. *Audiology* 32 (1993) 333-343

Spoendlin, H.: Anatomical changes following various noise exposures. In: Henderson, D. et al. (eds.), *Effects of noise on hearing*. Raven Press, New York 1976, 69-89

Starr, A., Farley, G. R.: Middle and long latency auditory evoked potentials in cat. II. Component distributions and dependence on stimulus factors. *Hearing Res.* 10 (1983) 139-152

Steinschneider, M., Tenke, M., Schroeder, C. E., Javitt, D. C., Simpson, G. V., Arezzo, J. C., Vaughan, Jr. H. G.: Cellular generators of the cortical auditory evoked potential initial component. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 84 (1992) 196-200

Talbott E. O., Findlay, R. C., Kuller, L. H., Lenkner, L. A., Matthews, K. A., Day, R. D., Ishii, E. K.: Noise-Induced Hearing Loss: A Possible Marker for High Blood Pressure in older Noise-Exposed Populations. By College of Occupational Medicine. 32 (1990) 690-697

Theopold, H. M.: Degenerative alterations in the ventral cochlear nucleus of the guinea pig after impulse noise exposure. *Arch. Otolaryngol.* 209 (1975) 247-262

van Eiff, A. W.: Risikofaktoren der Umwelt. Schattauer Verlag Med. Universitätsklinik Bonn (1983) 71-87

Vasama, J.-P.: Human auditory cortical Functions: Rate and intensity effects and reorganization after unilateral hearing loss. Acad. Dissertation of the Helsinki University of Technology (1995)

Warr, W. B., Guinan, J. G.: Efferent innervation of the organ of Corti: two separate systems. Brain Res. 173 (1979) 152-155

Welker, W. I., Hind, J. E., Campos, G. B., Gilmore, M. A.: Chronic implication of multiple macroelectrodes: a technique for mapping auditory neocortex in unanesthetized cats. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 19 (1965) 309-312

Wicher, C., Richter, F., Haschke, W.: Stimulus preceding slow potential shifts (SPS), EEG and visual evoked potentials (VEP) in rabbits. Intern. J. Neuroscience 79 (1994) 111-120

Witte, H.: Data processing system. "ATISA"-Institute of Medical Statistic, University Jena, Germany (1992)

Wolpaw, J. R.: Single unit activity versus amplitude of the epidural evoked potential in primary auditory cortex of awake cats. Neurophysiol. 47 (1979) 372-376

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Richter, Frau Dr. Edeltraut Emmerich,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei anderen Hochschulen als Dissertation eingereicht habe.

Heuersdorf, den 10.12.2000

Grit Schellbach

Danksagung

Es ist mir ein Bedürfnis, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank Richter für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung bei der operativen Elektrodenimplantation und die wissenschaftliche Beratung zu danken.

Frau Dr. rer. nat. Edeltraut Emmerich danke ich für die Einführung in die elektrophysiologischen Arbeitsmethoden, sowie für die Unterstützung bei auftretenden Problemen während der Experimente und die wissenschaftliche Beratung.

Ebenso möchte ich Frau Kruse für die Hilfe bei der Realisierung der elektrophysiologischen Experimente danken.

Herr Dr. rer. nat. Rost half mir mit vielen unentbehrlichen Hinweisen bei der computergestützten Aufzeichnung und Verarbeitung der Daten. Auch ihm gebührt mein Dank.

Schließlich gilt mein Dank allen weiteren Mitarbeitern des Physiologischen Institutes der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Heuersdorf, Dezember 2000

Lebenslauf

	Grit Schellbach, geb. Eysert
Geburtsdatum	20.11.1969
Geburtsort	Altenburg
1976 - 1986	Polytechnische Oberschule Falkenhain
1986 - 1988	Erweiterte Oberschule (Gymnasium) Meuselwitz
1988	Abitur
1988 – 1989	Vorpraktikum zum Medizinstudium in den Abteilungen Innere Medizin und Chirurgie im Kreiskrankenhaus Altenburg
1989 – 1995	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
1995 – 1997	Ärztin im Praktikum Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe im Kreiskrankenhaus Borna
1997	Geburt der Kinder Laura und Jonas
1997 – 1999	Erziehungsurlaub
seit Jan. 2000	Assistenzärztin Fachgebiet Physikalische und Rehabilitative Medizin in der ambulanten Klinik für Rehabilitation und Sportmedizin MEDICA Leipzig

Heuersdorf, den 10.12.2000

Grit Schellbach

Thema: Amplitudenkartierungen von akustisch evozierten Potentialen an wachen Kaninchen nach Impulsschallbelastung

- Änderungen des Hörens sind mit grundsätzlichen Änderungen des Musters des neuronalen Aktivitätsflusses außerhalb der Cochlea im zentralen auditorischen System verbunden.
- Nach akustischem Trauma kommt es zu einer Haarzellschädigung. Es laufen in den verschiedenen Ebenen der Hörbahn Verarbeitungsprozesse ab, die eine Harrzellzerstörung noch kompensieren können.
- Akustisch evozierte Potentiale können über dem Cortex wacher Versuchstiere abgeleitet werden. Die Darstellung als Amplitudenkartierung ermöglicht eine Aussage über Amplitudenminima und -maxima.
- Mit der flächigen Darstellung in Form von Amplitudenkartierungen zu bestimmten Zeiten nach dem Stimulus ist eine übersichtlichere und damit weniger aufwendigere und schnellere Auswertung der Ergebnisse, im Vergleich zur einfachen EP-Beschreibung, zu erreichen.
- Mit Hilfe von Amplitudenkartierungen über der Ableitfläche, lassen sich experimentell Aussagen über den Einfluß von cochleaschädigenden Impulslärm auf zentrale, akustisch evozierte Potentiale, abgeleitet aus dem Auditiven Cortex und dem Hippokampus, treffen.
- Mit dieser Methode läßt sich eine detaillierte Aussage darüber treffen, wie sich Veränderungen nach einer definierten Impulsschallbelastung in den Amplitudenkartierungen abbilden, und wie Restitutionsprozesse darstellbar sind.
- Mit dieser Methode kann die Frage nach der Abbildung von Hörschwellenverschiebungen bei einer definierten Testtonfrequenz, unter Berücksichtigung der speziellen Hörkurve des Kaninchens, geklärt werden.
- Für die geschilderte Versuchsthematik ist die Map-Technik besonders geeignet, da Veränderungen der Polarisierung von Hirnarealen in einfacher Form wiedergegeben werden und besonders anschaulich zu Vergleichszwecken genutzt werden können. Die Verschiebung von minimalen und maximalen Amplitudenwerten über dem

Meßgebiet wird deutlicher und schneller erkennbar als bei der einfachen EP-Beschreibung.

- Amplitudenverteilungen in Form von Amplitudenkartierungen sind im Zeitbereich bis zu 100 ms nach der Reizapplikation sowohl bei EP aus dem Auditiven Cortex als auch aus dem Hippokampus bei allen fünf untersuchten Tieren sehr gut reproduzierbar abzuleiten.
- Die Amplitudenkartierungen der EP beider zentraler Strukturen sind spezifisch für jedes Versuchstier.
- Hippokampale Amplitudenkartierungen sind komplexer strukturiert als Amplitudenkartierungen von EP aus dem Auditiven Cortex.
- Variierende Testtonintensitäten von 50-70 dB SPL haben vor der Impulsschallbelastung keinen Einfluß auf die Amplitudenverteilung der EP aus dem Hippokampus und dem Auditiven Cortex.
- Nach Impulsschallbelastung zeigen sich im Hippokampus und im Cortex Amplitudenverschiebungen. Die Zeitdauer bis zum Eintritt dieser Veränderungen ist individuell verschieden und ist im Hippokampus früher als im Auditiven Cortex nachweisbar.
- Bei geringen Testtonintensitäten sind Änderungen der Amplitudenkartierungen ausgeprägter als bei hohen Testtonintensitäten.
- Restitutionsvorgänge treten bei allen Tieren auf. Vollständige Restitution wurde im Auditiven Cortex früher gesehen als im Hippokampus.
- Nach der Applikation des Impulsschalls spielt die Intensität der Testtöne eine entscheidende Rolle bei der Abbildung der Amplitudenkartierungen. Je niedriger die Testtonintensität gewählt wird, desto früher und ausgeprägter treten Veränderungen in den Amplitudenkartierungen auf und desto deutlicher ist der schädigende Einfluß des Impulsschalls erkennbar. Je höher die Intensität der Testtöne ist, desto früher sind Erholungsprozesse nachweisbar.
- Auch das Ausmaß der Schädigung differiert zwischen den Versuchstieren.
- Die allmähliche Veränderung der Amplitudenkartierungen nach Impulsschallapplikation bis zu ihrer stärksten Irritation 120 min nach dem Impulsschall läßt die Annahme zu, daß die Potentialableitung vom Auditiven Cortex ein Abbild des cochlearen Inputs widerspiegelt.

- Eine Schädigung cochlearer Haarzellen wird durch veränderte Amplitudenkartierungen im Auditiven Cortex repräsentiert.
- Es gibt große individuelle Unterschiede in der Lärmempfindlichkeit der Versuchstiere.
- Der Zeitgang der Restitution ist für jedes Versuchstier individuell.

Gutachter

1.
2.
3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

